

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(5)

(11)Publication number : 10-211277

(43)Date of publication of application : 11.08.1998

(51)Int.Cl.

A61M 1/34
B01D 39/16
G01N 33/48
// D04H 3/16

(21)Application number : 09-016595

(71)Applicant : TOYOBO CO LTD

(22)Date of filing : 30.01.1997

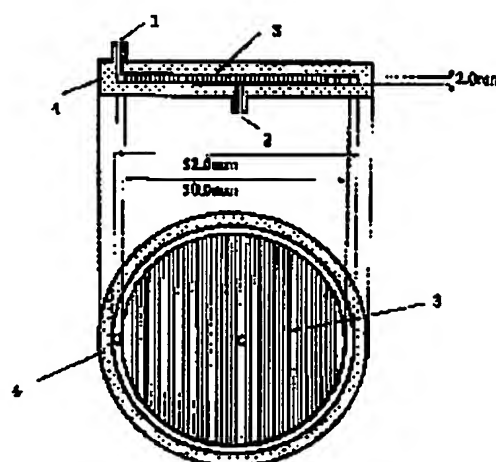
(72)Inventor : KITAGAWA TOMOHIRO
SAKURAI HIDEHIKO
MIYASHITA MASATO
HAYASHI TAKASHI

(54) BLOOD PLASMA OR BLOOD SERUM SEPARATION FILTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a blood plasma or blood serum separation filter including an ultra-thin fiber assembly and having excellent performance in which blood plasma or blood serum can be easily, speedily, and safely separated at a similar thickness to that in total blood from a small quantity of blood without damaging hemocyte components in blood.

SOLUTION: An ultra-thin fiber assembly 3 is installed in a container 4 having an entrance 1 and an exit 2, blood is moved in by pressure difference between the entrance 1 and the exit 2 in the ultra-thin fiber assembly 3, and blood plasma or serum is separated from hemocyte by use of moving speed difference to be sampled between the plasma or serum and the hemocyte in the ultra-thin fiber assembly. In this case, the ultra-thin fiber assembly 3 comprises nonwoven fabric comprising ultra-thin fibers of an average fiber diameter of $0.5\text{--}3.5\ \mu\text{m}$, and an average hydraulic radius of $0.5\text{--}3.0\ \mu\text{m}$, or a plurality of sheets of the nonwoven fabric, a thickness of a hemocyte separating layer is 5mm or more, and a flow direction of blood is horizontal to the surface of the nonwoven fabric.



*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]Equip with a super-thin fiber aggregate a container which has an entrance and an exit, move blood in this super-thin fiber aggregate according to a pressure differential between entrances, and a movement speed difference in super-thin textiles of plasma or a blood serum, and a corpuscle is used, In plasma or a blood serum separation filter which carries out separation extraction of plasma or the blood serum with a corpuscle, This super-thin fiber aggregate consists of what piled up two or more nonwoven fabric independent or these nonwoven fabrics which consist of with a mean fiber diameter of 0.5-3.5 micrometers, and an average hydraulic radius of 0.5-3.0 micrometers super-thin textiles, Plasma or a blood serum separation filter in which the length of a corpuscle detached core is not less than 5 mm, and a flow direction of blood is characterized by a horizontal thing to a field of a nonwoven fabric.

[Claim 2]The plasma according to claim 1 or a blood serum separation filter in which super-thin textiles consist of polyester, polypropylene, polyamide, or polyethylene.

[Claim 3]The plasma according to claim 1 or 2 or a blood serum separation filter which shape of a super-thin fiber aggregate is disc-like, and blood flows toward the central part from a peripheral part of a disk, and extracts plasma or a blood serum from the central part of a disk.

[Claim 4]Plasma or a blood serum separation filter given in one paragraph of claims 1 thru/or 3 by which a hydrophilization agent is fixed by the surface of super-thin textiles.

[Claim 5]The plasma according to claim 4 or a blood serum separation filter whose hydrophilization agent is a polyvinyl pyrrolidone.

[Claim 6]Plasma or a blood serum separation filter given in one paragraph of claims 1 thru/or 5 whose differences of electrolytic concentration in extracted plasma or a blood serum and electrolytic concentration in plasma obtained by the usual centrifugal separation or a blood serum are less than 10%.

[Claim 7]Plasma or a blood serum separation filter given in one paragraph of claims 1 thru/or 6 quality of whole protein in plasma obtained by the usual centrifugal separation or a blood serum and whose differences of albumin concentration are less than 10% at the time of an end of early stages of extraction, and extraction.

[Claim 8]Plasma or a blood serum separation filter given in one paragraph of claims 1 thru/or 7 from which a super-thin fiber nonwoven fabric is obtained by the melt blowing method.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]This invention relates to the filter which carries out separate recovery of plasma or the serum component out of blood. In more detail, when used for a clinical laboratory test etc., it is related with the plasma skimming filter in which a little blood can also obtain the high plasma or blood serum of purity promptly, and their operativity is also simple, their safety is high, and manufacture is still easier.

[0002]

[Description of the Prior Art]What is called biochemical inspection that measures the ingredient in blood was widely used for diagnosis and followup of various diseases, and occupies the status important as a clinical laboratory test. The analytical skills progress remarkably in recent years, and development of various automatic analysis apparatus can analyze [many samples] them now with sufficient accuracy promptly.

[0003]However, in many fields of biochemical inspection, in order that existence of corpuscles, such as red corpuscles, may block an inspection, a blood serum or plasma is beforehand separated from blood, and it is used. Therefore, once solidifying the blood extracted from the patient or the test subject in advance of an inspection, it is necessary to centrifuge and to pass through the process in which a blood serum is obtained. Operation of coagulation and centrifugal separation required time, and it is taken it to be not only a neck which bars short-time-ization of a clinical laboratory test, but for there to be many places which have requested the clinical laboratory test from an external inspection contractor except for a comparatively big hospital, and to obtain an inspection result, since the large-sized centrifuge is required several days. Since it still depends for the work which separates a blood serum from blood on the help almost, a worker touches blood and is exposed also to fear, such as infection.

[0004]The art generally called dry chemistry is known as a means to solve the above-mentioned problem. If a little blood is dropped at the small plate consisting of the blood serum detached core which consists of super-thin textiles filters, such as glass fiber, and the reaction layer located in the lower layer, a blood serum is separated in a blood serum detached core, and in the lower layer reaction layer, this will react, and it will color in it, and it will measure this with a spectrophotometer. Although this dry chemistry is a simple method which does not use a liquefied color reagent and does not need the troublesome blood serum extraction by centrifugal separation, either, The number is restricted compared with the general biochemical analysis [item] using a liquid reagent and immunity analysis which can be measured, In order to use one inspection item for one plate and to inspect two or more items, many plates must be used, and it has not come to spread widely from that simple there are comparatively few time merits, an expensive thing, etc.

[0005]As a method of obtaining without using centrifugal separation, plasma or a blood serum, The filtration cartridge which used the hollow fiber bunch for the method of separating plasma from blood, or JP,60-11166,A is used by using as a filtering medium the fine tube shape filter element by which the end was blockaded by JP,53-72691,A, and the method of separating plasma from blood is proposed.

[0006]However, in the former method, in order proteinic transmissivity is bad, and for filtration of plasma to take a long time extremely since a corpuscle adheres to a filter surface, and to make

[and also] filtration velocity quick conversely, when filtration pressure is made high, there are problems, such as producing hemolysis of red corpuscles. In the method which uses the filtration cartridge using the latter hollow fiber bunch. It has the problem that the plasma which it is required to work to wet a hollow fiber etc. and is obtained by pretreatment by priming, i.e., a physiological saline etc., as preparation of plasma skimming work will be diluted, or the work of preparation takes time and effort from the work of plasma skimming itself.

[0007] Since the method by these membrane separation is a separation method by the difference in the molecular size of a corpuscle, and plasma and a blood serum, substances with a comparatively large molecular weight, such as protein in blood, cannot fully pass a film, but the presentation of each protein in the obtained plasma has a problem which does not reflect the presentation of the protein in the original blood correctly. If a membranous aperture is enlarged too much, there is a problem which red corpuscles cause blinding and hemolyze, and it has not resulted in utilization.

[0008] Apart from the above, the blood serum for clinical laboratory tests or plasma skimming art is variously proposed using the fibrous filter. The solid-liquid-separation instrument which becomes JP,61-38608,A from the fiber which used the volume filtration effect is indicated.

Although this solid-liquid-separation instrument can obtain plasma by pressurizing and pouring blood to a fiber, There is a problem that the protein concentration of the plasma in which it required several minutes by the time it obtained plasma, since pressure loss was large and resistance of a ** agent was strong, and the first stage was obtained falls by adsorption by a fiber, and it has not resulted in utilization. A poly acrylic ester derivative, the glass fiber containing a polyethylene glycol, the blood serum that consists of a lectin impregnation layer, or the separate recovery method of the plasma constituent is indicated by JP,4-208856,A. The blood serum and the plasma separator implement using the separation filter shown by JP,4-208856,A are indicated by JP,5-196620,A.

[0009] Although these methods and instruments can extract the blood serum or plasma for clinical laboratory tests, without using centrifugal separation, there is little quantity of the blood serum and plasma obtained as 100microL order, and also time required for separation before or after 2 minutes, shortening is carried out compared with centrifugal separation -- **** -- it cannot say that it is enough, but further, such art uses glass fiber for the separating material, and has the fault of differing from the blood before the concentration of the electrolyte, Lynn, and lipid in the obtained plasma and the blood serum dissociating greatly, for adsorption for the elution and textiles from textiles. For this reason, such art has not come to spread widely, either.

[0010] The actual condition is that a short time and the thing which has efficiently and safely performance sufficient as a filter of separating plasma and a serum component do not exist from a little blood as a clinical laboratory test use as explained above.

[0011]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention persons can separate simple, promptly, and safely from blood the plasma or the serum component which has the same component composition as the inside of blood, without damaging the corpuscle in blood. And the result which was attached to the separation mechanism of the constituent of blood by a super-thin fiber aggregate, and was variously examined in order to obtain plasma or a blood serum separation filter excellent in assembly nature. By optimizing the raw material of super-thin textiles, a mean fiber diameter and the size of a textiles interval part, corpuscle detached core length, the gestalt of super-thin textiles, the flow direction of blood, and the surface state of textiles, While making the movement speed of the red corpuscles and plasma which move in the inside of a super-thin fiber aggregate, or a blood serum produce a difference and separating and collecting the plasma or blood serum, and red corpuscles in blood, There is no change with time of the concentration of the electrolyte of the plasma which could process promptly by low pressure loss, and was obtained, or a blood serum, or protein, and it found out that it was possible to obtain plasma or a blood serum equivalent to the plasma or the blood serum obtained by the usual centrifugal separation. This invention is explained in detail below.

[0012]

[Means for Solving the Problem] That is, this invention provides plasma or a blood serum

separation filter of following ** thru/or **.

** Equip with a super-thin fiber aggregate a container which has an entrance and an exit, move blood in this super-thin fiber aggregate according to a pressure differential between entrances, and a movement speed difference in super-thin textiles of plasma or a blood serum, and a corpuscle is used. In plasma or a blood serum separation filter which carries out separation extraction of plasma or the blood serum with a corpuscle. This super-thin fiber aggregate consists of what piled up two or more nonwoven fabric independent or these nonwoven fabrics which consist of with a mean fiber diameter of 0.5–3.5 micrometers, and an average hydraulic radius of 0.5–3.0 micrometers super-thin textiles. Plasma or a blood serum separation filter in which the length of a corpuscle detached core is not less than 5 mm, and a flow direction of blood is characterized by a horizontal thing to a field of a nonwoven fabric.

** Plasma or a blood serum separation filter of the above-mentioned ** in which super-thin textiles consist of polyester, polypropylene, polyamide, or polyethylene.

** Plasma or a blood serum separation filter of the above-mentioned ** which shape of a super-thin fiber aggregate is disc-like, and blood flows toward the central part from a peripheral part of a disk, and extracts plasma or a blood serum from the central part of a disk, or **.

** One of plasma or blood serum separation filters of the above-mentioned ** thru/or ** in which a hydrophilization agent is fixed by the surface of super-thin textiles.

** Plasma or a blood serum separation filter of the above-mentioned ** whose hydrophilization agent is a polyvinyl pyrrolidone.

** One of plasma or blood serum separation filters of the above-mentioned ** thru/or ** whose difference of electrolytic concentration in extracted plasma or a blood serum and electrolytic concentration in plasma obtained by the usual centrifugal separation or a blood serum is less than 10%.

** One of plasma or blood serum separation filters of the above-mentioned ** thru/or ** quality of whole protein in plasma obtained by the usual centrifugal separation or a blood serum and whose difference of albumin concentration are less than 10% at the time of an end of early stages of extraction, and extraction.

** One of plasma or blood serum separation filters of the above-mentioned ** thru/or ** from which a super-thin fiber nonwoven fabric is obtained by the melt blowing method.

[0013]

[Embodiment of the Invention]The principle of the plasma or blood serum extraction by this invention is as stating below. That is, when blood moves in the inside of super-thin textiles, since the plasma and the blood serum whose corpuscle component is an acidity-or-alkalinity ingredient to movement speed falling with modification or frictional resistance move in a textiles gap, without receiving resistance, a difference arises in the movement speed of a corpuscle component, plasma, or a serum component. By controlling a textiles gap and a fiber diameter and enlarging separation length enough so that modification when a corpuscle contacts super-thin textiles, and frictional resistance may be enlarged here, without getting a corpuscle clogged. The migration length difference of a corpuscle, plasma, or a blood serum can be enlarged, separation efficiency can be raised, and plasma or a blood serum can be extracted from blood.

[0014]The blood in particular applied to this invention is not limited, and all the things containing a constituent of blood can be used for this invention. That is, anything, the origin of blood is good, and using blood as it is, additive agents, such as an anticoagulant and a hemagglutination agent, may be added and it may use Homo sapiens, a cow, a goat, a dog, a rabbit, etc. When it is usually neglected, without adding an additive agent to blood or a coagulant is added, fibrinogen changes to fibrin into blood and the coagulation of blood advances, but. Even if it uses such coagulability blood as they are, after adding processing of centrifugal separation etc., it may use, or chemical processing may be added and it may use.

[0015]Its 0.5–3.5 micrometers are preferred, if it is 0.5–2.5 micrometers, it is more preferred, and especially if the mean fiber diameter of the super-thin textiles used for this invention is 0.5–2.0 micrometers, it is preferred.

[0016]In the above, the mean fiber diameter of super-thin textiles is the average value of the value which measured and asked for the path of 50 super-thin textiles selected out of the photograph which photoed the super-thin fiber aggregate with 2000 times as many electron

microscopes at random with slide calipers or a scale magnifying glass.

[0017] Since the fiber length per unit volume of a super-thin fiber aggregate becomes short when a mean fiber diameter exceeds 3.5 micrometers, the confounding part of the textiles per unit volume and textiles decreases, and a textiles gap also becomes large. As a result, since the degree of the modification at the time of red corpuscles contacting textiles becomes small and the pass resistance of a textiles gap becomes small, the separation efficiency of plasma or a blood serum, and a corpuscle falls.

[0018] Since it is difficult for a mean fiber diameter to obtain super-thin textiles of 0.5 micrometer or less, and the textiles gap of a super-thin fiber aggregate becomes small too much further, and a corpuscle tends to cause blinding and the pressure loss of a super-thin fiber aggregate becomes large, hemolysis of red corpuscles takes place easily.

[0019] Since the number of the textiles per unit volume of a fiber aggregate increases, a textiles gap becomes narrow and a fiber surface product becomes large in this range so that a fiber diameter is small, Since penetration resistance of a corpuscle becomes large and the separation efficiency of a corpuscle, plasma, or a blood serum improves, the mean fiber diameter of super-thin textiles is more preferred if it is 0.5–2.5 micrometers, and especially if it is 0.5–2.0 micrometers, it is preferred.

[0020] The average hydraulic radius of the super-thin fiber aggregate used for this invention needs to be 0.5–3.0 micrometers, and is 0.5–2.0 micrometers still more preferably 0.5–2.5 micrometers preferably. Here, when the gap of the aggregate of super-thin textiles is un-circular, it is expressed as a concept replaced with a diameter, and is defined as an average hydraulic radius as follows.

The internal-surface product of the pipe which touches the capacity/fluid of the fluid of length = pipe Naka of the circumference of the cross-section area/pipe of an average hydraulic-radius = pipeline = surface area of the gap volume / super-thin textiles of a super-thin fiber aggregate

[0021] A hydraulic radius is calculated by the following formula (1) in this invention.

$DH = R \times (\rho - r_m) / 4r_m$ The average hydraulic radius R of the super-thin fiber aggregate of which (1) DH: wearing was done: Mean fiber diameter of super-thin textiles (micrometer)

ρ : Density (g/cm^3) r_m of super-thin textiles : as shown in the mean bulk density (g/cm^3) type (1) of the aggregate of super-thin textiles with which it was equipped, The average hydraulic radius DH of the aggregate of super-thin textiles with which it was equipped is determined by R and r_m when the super-thin textiles of the same raw material are used (when it is got blocked and ρ is constant). When the above-mentioned average hydraulic radius exceeds 3.0 micrometers, since a corpuscle becomes easy to pass through a textiles gap, as a result the movement speed difference of a blood serum becomes small, and a corpuscle and the plasma **** cannot separate plasma or a blood serum or their separation output decreases, it is not desirable. When an average hydraulic radius is less than 0.5 micrometer, if the textiles gap in a filter becomes narrow too much, a corpuscle component tends to cause blinding and blinding is caused further, erythrocyte membrane may be torn, hemolysis may be caused and it is not desirable.

[0022] In the range of 0.5–3.0-micrometer average hydraulic radius, the permeability of plasma or a blood serum is not affected, the pass resistance of a corpuscle component becomes large, and separation efficiency becomes high, so that an average hydraulic radius is small. Therefore, 0.5–2.8 micrometers is 0.5–2.0 micrometers desirable especially preferably.

[0023] The hydraulic radius of the super-thin fiber aggregate of this invention is crossed to the shaft orientations which result in the outlet side of plasma or a blood serum, is constant, and is acquired from the entrance side of blood, and may be changed by the portion of the aggregate of super-thin textiles. A hydraulic radius may be gradually made small toward the exit of permeate liquid from the entrance of blood. Separation efficiency with plasma, the corpuscle component near the exit of a blood serum and plasma, or a serum component may be made high by this.

[0024] In this invention, when calling it an average hydraulic radius, it is a super-thin fiber aggregate in the state where the container which has an entrance and an exit was equipped, and the average hydraulic radius in the super-thin fiber aggregate which can participate in plasma or blood serum separation substantially is said. Therefore, since the super-thin fiber aggregate of a pre-filter or a substrate is not contributed to plasma or blood serum separation when a super-

thin fiber aggregate is used as a substrate, in order to bury a pre-filter and a blood channel, for example, the average hydraulic radius of the portion except this portion is said.

[0025]the time of seeing the aggregate of the super-thin textiles equipped with this by the filter seen from another side as a whole — the above — it is shown that it may become an average hydraulic radius besides the desirable range. however, some aggregates of super-thin textiles in which it was equipped with plasma or a blood serum being separated in this case even if it is at least — the above — it is exactly that having an average hydraulic radius of the suitable range is shown.

[0026]In this invention, the raw material of super-thin textiles has preferred polyester, polypropylene and polyamide, or polyethylene in which a substance with it is not eluted. [good conformity with blood and] [harmful] When contacting blood, they adsorb the ingredient of plasma or a blood serum, or some raw materials are not conversely eluted in plasma or a blood serum, and these raw materials are preferred. Since a metal ion would be eluted from glass fiber or Lynn and lipid would stick to glass fiber if the plasma or the blood serum separation filter using glass fiber is used as the paragraph of conventional technology described, these substances were not able to be measured.

[0027]The method in particular of obtaining the super-thin fiber aggregate of said yarn diameter is not limited using polyester, polypropylene, polyamide, or polyethylene, and arbitrary known methods may be used. Especially the melt blowing method is preferred.

[0028]The length of the corpuscle detached core in this invention is not less than 5 mm. The length of a corpuscle detached core means the length from the place where a super-thin fiber aggregate and blood contact to the place which blood (plasma or blood serum) leaves with a super-thin fiber aggregate. As mentioned above, this invention has separated a corpuscle, plasma, or a blood serum using the movement speed difference of the constituent of blood in a super-thin fiber aggregate. Blood is moved in a super-thin fiber aggregate by performing simultaneously the application of pressure from the entrance side of a corpuscle detached core, the decompression from an outlet side, or both. At this time, a corpuscle component repeats super-thin textiles and a collision for the gap of super-thin textiles. Since the leucocytes and the blood platelets with adhesiveness stick to super-thin textiles and red corpuscles do not have adhesiveness, it moves repeating modification. On the other hand, since plasma or a blood serum is an acidity-or-alkalinity ingredient, it moves in the inside of super-thin textiles earlier than red corpuscles, and arrives at an exit early. At this time, since it becomes sufficient difference for the migration length of a corpuscle, plasma, or a blood serum does not arise that the length of a corpuscle detached core is less than 5 mm, but insufficient both dissociating, it is not desirable. The separation efficiency of a corpuscle, plasma, or a blood serum becomes high so that the length of a corpuscle detached core is long, but it is another side and pressure loss becomes large. Or the problem that the required amount of filters and blood volume increase arises. Therefore, although the length of a blood separation layer is determined by the limit etc. of the plasma to need or the amount of blood serums, the blood volume to be used, and the size of a filter, theoretical upper limit does not exist. The length of a desirable blood separation layer is about 15-50 mm.

[0029]In this invention, the aggregate of super-thin textiles says the state where super-thin textiles gathered irregularly. This state may be acquired by being independent, combining the super-thin textiles of curdy, nonwoven fabric state, the shape of textile fabrics, and the shape of knitted fabric, for example, for example, compressing them. The super-thin textiles with which a filter is equipped are nonwoven fabric state preferably from a point of moldability, processability, the ease of handling, and channeling after molding and the difficulty of happening of channeling. This is because in homogeneity partial roughness and fineness are not made easily and the flow of blood becomes is easy to be maintained uniformly, when a filter case is filled up with a super-thin fiber aggregate.

[0030]In this invention, in one sheet, the nonwoven fabric used although it is preferred to use a nonwoven fabric as a filter can use two or more sheets in piles, when thickness is insufficient, but it is preferred that blood flows horizontally to the field (lamination side) of a nonwoven fabric. When using a nonwoven fabric as a filter generally, the flow direction of treating fluid is perpendicularly carried out to the field (lamination side) of a nonwoven fabric. However, in this

invention, the separation efficiency of a corpuscle, plasma, or a serum component improves by making blood flow horizontally to the field of a nonwoven fabric. If blood is horizontally poured to the plane direction of a nonwoven fabric, when blood flows from an entrance to an exit, it will think to migrate to all the channel length, and for there to be no break of super-thin textiles, therefore for the homogeneity of the flow of blood to improve, but it is not limited to this reason.

[0031]As for the shape of a filter, in this invention, rectangular parallelepiped shape, discoid, cylindrical shape, truncated cone form, the shape of fanning, etc. are raised. For example, there is a method of pouring blood from one end face of a rectangular parallelepiped to the end face of another side, or forming disc-like, pouring blood toward a center from the surrounding surface, and extracting plasma or a blood serum from the central part. It not only presses a nonwoven fabric, but by using a disc-like container, it can carry out the seal of the filter. Therefore, especially since it becomes unnecessary to use adhesives, it is desirable.

[0032]That by which the hydrophilization agent was fixed by super-thin textiles is also used for this invention. Immobilization of a hydrophilization agent may be performed physically or chemically. The compatibility of super-thin textiles and blood increases by fixing a hydrophilization agent in a fiber surface. Therefore, when dividing blood into a corpuscle, plasma, or a blood serum, pressure loss declines and a separation rate may be brought forward. If analysis is not blocked as a hydrophilization agent even if it mixes in plasma or a blood serum, a polyvinyl pyrrolidone is preferred although not limited in particular. Since the molecular weight of a polyvinyl pyrrolidone is comparatively large, although its rate of dissolution is comparatively slow, it is eluted in blood. However, analysis of a constituent of blood is not influenced. The fixing method in particular of a polyvinyl pyrrolidone is not limited, but a publicly known method may be used. For example, it is physically fixable in a fiber surface easily by drying, after dipping a super-thin fiber aggregate in the solution of a polyvinyl pyrrolidone. Polyvinyl pyrrolidones may be made for such a polyvinyl pyrrolidone to construct a bridge easily heat-treatment and by carrying out radiation treatment. By constructing a bridge, since elution of the polyvinyl pyrrolidone to the inside of blood can be suppressed low, it is still more desirable.

[0033]When heat-treating, the method in particular is not limited. For example, the method of heating under application of pressure like autoclave processing or the method of neglecting it in a thermostat is mentioned. Although the temperature in particular of heat-treatment is not limited, either, not less than 70 °C is preferred, and not less than 100 °C is still more preferred. Its efficiency of bridge construction improves, so that cooking temperature is high. Although upper limit temperature is not uniquely decided by the character of super-thin textiles to use, the heat resistance of the polyvinyl pyrrolidone itself, etc., its 200 °C or less is preferred, and its 150 °C or less is still more preferred. Cooking time's longer one is preferred in order to fully construct a bridge, but restriction is received from the character of super-thin textiles to use, and the field of the denaturation of a polyvinyl pyrrolidone. Generally, 2 or less hours is preferred 20 minutes or more. Bridge construction by heating may be performed also in any the case (WET state) where super-thin textiles have immersed in the hydrophilization agent solution, or at the time of drying after immersion (DRY state). In the case of which, a polyvinyl pyrrolidone may be fixed by super-thin textiles. An unreacted polyvinyl pyrrolidone may be removed by washing with water.

[0034]The method in particular of fixing a hydrophilization agent using radiation is not limited, either. For example, gamma irradiation, electron beam irradiation, corona discharge, etc. are mentioned. The thickness which can be processed, and the field of operativity to gamma irradiation is preferred. It will not be limited for a dose especially if a polyvinyl pyrrolidone is a dose over which a bridge is fully constructed. Ten or more KGy and 50 KGy or less are preferred as a range which does not cause the denaturation of the super-thin fibrin material by radiation irradiation, or the polyvinyl pyrrolidone itself. Radiation irradiation may be performed in the state of a WET state or DRY. An unreacted polyvinyl pyrrolidone may be removed by backwashing by water etc.

[0035]The thing of various molecular weights comes to hand, and it deals in a polyvinyl pyrrolidone. In order to avoid elution into blood, especially the thing for which the thing of a large molecular weight is used is preferred.

[0036]The mean bulk densities of the aggregate of super-thin textiles which is used for this invention and with which it was equipped are $0.15\text{--}0.60\text{g} / \text{cm}^3$ preferably, are $0.18\text{--}0.50\text{g} / \text{cm}^3$ still more preferably, and are $0.25\text{--}0.40\text{g} / \text{cm}^3$ especially preferably. Here, the mean bulk density of the aggregate of super-thin textiles means the value which $\frac{\text{weight of the aggregate of super-thin textiles}}{\text{capacity of the aggregate of super-thin textiles}}$. When mean bulk density is lower than $0.15\text{g} / \text{cm}^3$, since the difference with the mean bulk density (in for example, the case of a melt blow spinning method $0.08\text{--}0.10\text{g} / \text{cm}^3$) immediately after spinning going up of a super-thin fiber aggregate is small, the compression ratio of a super-thin fiber aggregate becomes small. Therefore, in the aggregate of super-thin textiles with which it was equipped, it is easy to generate roughness and fineness selectively, and nonuniformity may arise in the transit rate of blood. Since the textiles gap is large on the average, separation with blood, plasma, or a blood serum becomes insufficient.

[0037]When the mean bulk density of the aggregate of super-thin textiles with which it was equipped is larger than $0.60\text{g} / \text{cm}^3$, processes, such as special heating compression, are needed for manufacture of the aggregate of super-thin textiles, and a forming-by-compression process becomes complicated. Since the textiles gap of the aggregate of super-thin textiles with which it was equipped becomes small, a corpuscle component tends to cause blinding in a filter, and since the pressure loss at the time of blood passing the aggregate of super-thin textiles becomes large, hemolysis of red corpuscles takes place easily. In the range of the mean bulk density of $0.15\text{--}0.60\text{g} / \text{cm}^3$, the uniformity coefficient of a super-thin fiber aggregate improves more by enlarging mean bulk density. On the other hand, since processability falls, it is $0.18\text{--}0.50\text{g} / \text{cm}^3$ preferably, and is $0.25\text{--}0.40\text{g} / \text{cm}^3$ especially preferably.

[0038]The bulk density of the aggregate of super-thin textiles with which the filter of this invention is equipped may be changed selectively. For example, bulk density of the aggregate of super-thin textiles with which it was equipped toward the exit from the entrance of the container of a filter can be enlarged gradually. Separability with a corpuscle, plasma, or a blood serum improves as a constituent of blood will move toward an exit, if it does in this way.

[0039]The ratios (ratio of length to diameter) of corpuscle detached core length (L) to the passage diameter (D) of the constituent of blood of the aggregate of super-thin textiles with which the filter of this invention is equipped are $0.15\text{--}6$. It is $0.25\text{--}4$ preferably and is $0.5\text{--}2$ especially preferably. Even if ratio of length to diameter is within the limits of the above here, corpuscle detached core length is required not less than 5 mm.

[0040]Here, the passage diameter (D) of a constituent of blood means the circle equivalent diameter of the cross-section area of the aggregate of the super-thin textiles of the blood inlet part which makes the direction and perpendicular direction of channel length. Since the passage diameter is large and nonuniformity is produced in the transverse direction of the movement speed of each ingredient in blood to corpuscle detached core length when ratio of length to diameter is smaller than 0.15, dissociating of a corpuscle component and a plasma constituent becomes insufficient, and it is not desirable. When ratio of length to diameter is larger than six, separation efficiency increases, but. Since migration length becomes long, the pressure loss at the time of blood flowing increases, and are easy to produce hemolysis of red corpuscles, and since the inlet section cross-section area of a filter is small, Since the ratio of the blood which the blood supplied to the filter is inner-separated and is contributed to plasma or blood serum extraction falls and separation efficiency falls, it is not desirable.

[0041]It asks for a circle equivalent diameter with a following formula from a cross-section area (A).

Although it has the small unevenness which is $D=2(A/\pi)^{1/2}$ and to which the super-thin fiber aggregate surface originates in super-thin textiles bending strictly, the above-mentioned cross-section area disregards this unevenness, and computes it as a flat surface. When it has the big unevenness formed of the surface treatment of the aggregate of super-thin textiles, etc. in addition to unevenness resulting from super-thin textiles bending, the above-mentioned cross-section area is computed as a flat surface which made the uneven part average. When sending the liquid toward a center depending on the shape of a container, for example from the peripheral part of a disk-like container, or when sending the liquid toward the top part from a

conic base part, the circle equivalent diameter of the cross-section area of a blood channel changes with places, but, D of ratio of length to diameter in this invention defines it as the circle equivalent diameter of the blood channel cross-section area of a blood inlet part. Since this invention has separated red corpuscles, and plasma and a blood serum as mentioned above using the difference of the migration length of red corpuscles, and plasma and a blood serum, if the distance from an entrance to an exit changes by the place of a filter, the place where plasma and a blood serum arrive at an exit will change within a filter, and separation efficiency will fall. For this reason, the same thing of blood channel length is desirable in all the portions of a filter. That is, although shape, such as pouring blood toward the top part from the bottom with the cone type which are a pillar and a square pillar type and pours blood from the end face to the opposite end face as shape of a filter and which pours blood toward a center from a disc-like peripheral part, is desirable, it does not restrict to in particular this.

[0042]Next, the plasma and the blood serum obtained are separated from the blood which went into the filter first, and it is not directly related to the plasma and the blood serum which the blood included in a filter only works as a medium which extrudes front blood, and is obtained afterwards. That is, the quantity of the plasma and the blood serum obtained increases, so that the flow area of a filter entrance is large. For this reason, so that the shape of a filter may be a pillar and a square pillar type and it may pass from the end face to the opposite end face, The shape where it passes toward a center from a disc-like peripheral part besides when channel advance and the blood channel type of blood are constant, or blood channel types decrease in number according to channel advance of blood so that it may pass in the direction of a vertex from the bottom with a cone type can be considered. In the plasma and blood serum separation for clinical laboratory tests which is one important application place of this invention, it is desirable to lower the blood volume to be used and latter one of filter shape is desirable in this case.

[0043]Although plasma removes only a corpuscle component from blood, in this invention, it shall not contain the corpuscle component substantially. That is, the plasma produced by centrifuging blood, for example cannot prevent thoroughly mixing of the fragment of a little red corpuscles, leucocytes, and blood platelets or a corpuscle, either. Not less than 99.9% of the corpuscles in the blood before separation should be removed as it is substantial. If a corpuscle of this level is removed, the influence of a corpuscle will not appear in the clinical laboratory test data of the obtained plasma. Although a part or all of the coagulation factor that contains fibrinogen from plasma should be removed, if fibrinogen in the obtained permeate liquid is quantified in this invention, this is detected and a blood serum will be below plasma and a detection limit, it will be defined as a blood serum.

[0044]What is necessary is for the filter of this invention to connect and use plurality, to connect it in series, when the separability of a plasma constituent and a corpuscle improves, and just to connect it in parallel, when increasing the amount of treating solutions. It can combine with a sampling vessel and this filter can also be used as an integral type. In this case, a constant rate of blood samples are automatically flowed into the plasma skimming filter unit of this invention, and it becomes possible to apply to the automatic analyzer etc. which have a mechanism in which filters are exchanged automatically easily.

[0045]In this invention, it is preferred that the difference of the electrolytic concentration in the separated plasma or a blood serum and the electrolytic concentration in the plasma produced by usual centrifuging or a blood serum is less than 10%, and if it is less than 5%, it is more desirable. If the difference of the electrolytic concentration in the plasma or the blood serum obtained by the usual centrifugal separation, the separated plasma, or a blood serum exceeds 10%, the reliability at the time of using for biochemistry diagnosis becomes low, and is not preferred. If it is not the level that will produce a problem as a matter of fact if both difference is less than 10%, in view of the accuracy of measurement of biochemical inspection but less than 5%, it will almost be satisfactory. Here with the plasma or the blood serum obtained by the usual centrifugal separation. The supernatant liquid produced by centrifuging after it adds a coagulation accelerator and blood coagulates is a blood serum, without the supernatant liquid produced by centrifuging after adding an anticoagulant into the blood obtained by blood collecting (usually for [1000 G or 10 minutes] grade) being plasma, and adding an anticoagulant to blood. In today's

biochemistry diagnosis, in order to use an automatic analyzer in many cases and to prevent failure of the machinery by deposit of fibrin, as a sample, a blood serum is used in many cases. If glass fiber is used as a corpuscle separating material as the paragraph of conventional technology explained, electrolytic concentration differs from the sample obtained by centrifugal separation greatly for adsorption on elution of the glass component to the inside of a sample, and the glass fiber of a sample component, and that measurement on parenchyma cannot be performed poses a problem.

[0046]the difference of the nature concentration of whole protein in the plasma at the time of the end of the first stage and separation separated with the filter in this invention or a blood serum, the plasma obtained by the usual centrifugal separation, or a blood serum is less than 10% -- it is desirable, and it is more desirable if it is less than 5%. If the difference of the nature concentration of whole protein in plasma or a blood serum and the nature concentration of whole protein in the plasma obtained by the usual centrifugal separation or a blood serum exceeds 10%, it becomes impossible to change the presentation of plasma or serum protein sharply, and to use for diagnosis of condition of disease, and is not desirable. If the difference of the nature concentration of whole protein at the time of the early stages of separation and the end of separation exceeds 10%, a diagnosing value changes greatly with stages to extract a sample, and it is not desirable by the reason for the above. Usually, since there will be no big problem on a clinical diagnosis if it is less than 10% of difference, and it will be subsided in the error span of measurement if it is less than 5% of difference, it is desirable.

[0047]In the plasma and the blood serum separation method using the filter of this invention, the processing speed (linear velocity) of blood is a 0.05–50-cm part grade for /. The separated plasma or the blood serum is spread in a corpuscle, separation becomes insufficient, and linear velocity is not preferred except that time for a constituent of blood to pass through the inside of super-thin textiles will become long and the time which plasma or blood serum separation takes will become long, if smaller than a part for 0.05-cm/. If linear velocity is larger than a part for 50-cm/, pressure loss becomes large, it becomes difficult for red corpuscles to hemolyze, or for the time lag which the plasma or the blood serum to penetrate, and a corpuscle leak to become small, and to isolate plasma or a blood serum preparatively correctly, and it is not preferred. In this range, if processing speed (linear velocity) is enlarged, can shorten the difference of the movement speed of a corpuscle and plasma, and the time when plasma is obtained by becoming large and the separation efficiency of plasma becoming high, but a pressure loss is high, and since the danger of hemolysis also becomes large, 0.1–25-cm the range for /is more preferred, and especially the amount of 0.5–10-cm/is desirable.

[0048]When sending the liquid toward the central part from a disc-like peripheral part, or in sending the liquid toward the direction of a vertex using the container of conical shape from the conic bottom, linear velocity changes with places. The linear velocity in such a case says average processing linear velocity after blood contacts super-thin textiles until it separates.

[0049]The passage pressure loss (namely, pressure differential given between entrances by that of a filter) of the blood in the plasma and blood serum separation using the plasma and the blood serum separation filter of this invention, In order to be dependent on the shape of a filter, or the processing speed of blood, it is not decided uniquely, but $0.01\text{--}5\text{ kg / cm}^2$ is preferred, $0.05\text{--}3\text{ kg / cm}^2$ is more preferred, and especially $0.1\text{--}1\text{ kg / cm}^2$ are preferred. When pressure loss is smaller than 0.01 kg / cm^2 , Since load for blood to pass a super-thin fiber aggregate is small, when hydrophobicity uses a high material, for example, Before it cannot send blood in a super-thin fiber aggregate, or processing speed falls and plasma and a blood serum are obtained, time will be taken too much, and also the plasma and the blood serum in a super-thin fiber aggregate, and the movement speed of a corpuscle may not arise, separation of plasma and a blood serum may not be able to be performed, and it is not desirable.

[0050]When pressure loss is larger than 5 kg / cm^2 , Since the liquid sending speed of blood is too early and the difference of the transmission time of plasma and a blood serum, and a corpuscle is short, Cannot isolate plasma and a blood serum preparatively correctly, or give a damage to a corpuscle component, hemolyze and it becomes impossible to extract the plasma and the blood serum for clinical laboratory tests, and damage may arise in a device or a filter and

it is not desirable. Although the time when the plasma volume which will be obtained if a pressure is enlarged increases at, and plasma and a blood serum are obtained can be shortened within the limits of this, Conversely, since the danger that hemolysis will occur also increases, as a range, $0.05\text{--}3\text{ kg / cm}^2$ is more preferred, and especially $0.1\text{--}1\text{ kg / cm}^2$ are preferred.

[0051]Membrane separation and the absorption phenomenon using the centrifugal separation which used the difference of the movement speed in the super-thin textiles of both ingredients, and used the conventional specific gravity difference, and the difference of size differ in the separation mechanism of the corpuscle component in this invention, and plasma and a serum component fundamentally. Since plasma and the serum component of the movement speed in super-thin textiles are earlier than a corpuscle component, plasma and a serum component will reach the permeate liquid side first and a corpuscle component will reach after that if blood is supplied to super-thin textiles and a pressure differential is produced, plasma and a blood serum can be obtained from blood by using this time lag.

[0052]That is, although the quantity of the plasma obtained the more in this invention the more the difference of the movement speed of the plasma in super-thin textiles and a corpuscle is large increases, Since a corpuscle penetrates eventually to the permeate liquid side, a concept differs from membrane separation using the principle of sieving, and the leucocyte separation using the principle of adsorption fundamentally. Although gel chromatography, electrophoresis, etc. are theoretic comparatively well similar, The former uses the difference of the movable space in gel, and it differs in that it flows out early since what has a larger molecular weight has less movable space, The latter is in agreement in that the difference of the steric exclusion by the gel structure is used, and it differs in that a separation ingredient is moved according to Coulomb force by electrophoresis to this invention moving a separation ingredient with a pressure.

[0053]Thus, unlike centrifugal separation or membrane separation, in this invention, it is fit for neither prolonged processing nor extensive processing, but dividing a little blood into plasma and/or a blood serum for a short time can call a clinical laboratory test etc. the separation method of the optimal plasma and/or a blood serum in the field demanded. Coating super-thin textiles with a polyvinyl pyrrolidone, or using the blood containing an anticoagulant is recommended to obtain plasma in this invention. Using the blood which is not coated with super-thin textiles by a polyvinyl pyrrolidone or into which an anticoagulant cannot be gone is recommended to obtain a blood serum.

[0054]

[Example]Although an example is given and this invention is explained concretely hereafter, this invention is not limited to these at all.

[0055][Example 1] Plasma and a blood serum separation filter as shown in drawing 1 were created. Namely, have a hole 1.0 mm in diameter at the upper surface end of a container as an entrance, and it has a hole 1.0 mm in diameter in the bottom center section as an exit, To 52.0 mm in diameter inside a container, and the 2.0-mm-thick disk upper case made from an acrylic. 16 things 50.0 mm in diameter cut circularly were laminated for the polyethylene terephthalate super-thin fiber nonwoven fabric (50g of eyes / m^3) with a mean fiber diameter of 1.5 micrometers obtained by the melt blowing method (1.6g), and it was established and filled up with a 1.0-mm crevice between the inner periphery surfaces of a container. A filling factor 0.41g / m^3 , and an average hydraulic radius 0.90 micrometer, Since the blood inlet part cross-section area of a container is $2\text{mm} \times 50\text{mm} \times \pi = 314\text{ mm}^2$, a circle equivalent diameter is 20 mm and blood channel length (equivalent to the distance from an entrance to an exit and the length of a corpuscle detached core) is 25 mm (half 50 mm in diameter), ratio of length to diameter is 25/20.

[0056]In addition, hematocrit 45% of bovine blood liquid was sent from the peripheral part of the container by the pressure of 0.5 kg / cm^2 to the inside using the experimental device shown in drawing 1 with ACD solution as an anticoagulant. As for blood, it passed through the inside of super-thin textiles horizontally to the super-thin fiber nonwoven fabric side, and plasma has penetrated the inside of a container from the exit in 25 seconds. The penetration of plasma continues for 15 seconds and a corpuscle began to mix it into permeate liquid after that. Being

able to extract the plasma without mixing of a corpuscle for 25 seconds after application of pressure to 15 seconds, the total amount was 0.6mL. The average processing linear velocity in the super-thin fiber aggregate for which it asked from the extraction plasma at this time is a part for 6-cm/. As for the hemoglobin concentration of the obtained plasma, hemolysis was not accepted by 3 or less mg/dL. All also of the red corpuscles measured with blood plasma and a blood serum separation filter ball analyzer, leucocytes, and blood platelets were below the detection limit. Although the obtained plasma was isolated preparatively from the early stages of a penetration to every 100microL and the biochemical analysis value of the time of the end of a penetration and a total permeate liquid average was shown in Table 1 in early stages of the penetration, the plasma and the significant difference which were acquired by centrifuging the same blood altogether were not accepted. When a fixed quantity of fibrinogen in the obtained plasma was calculated with cellulose acetate electrophoresis, it was decreasing to about 50% of the concentration in the plasma obtained by centrifugal separation, but although it did not remove thoroughly, the deposit of fibrin was not accepted when it was neglected one whole day and night.

[0057][Example 2] The same filter as what was used in Example 1 was used. An anticoagulant was not added to this but hematocrit 47% immediately after blood collecting of the Homo sapiens blood was sent by the pressure of $0.5 \text{ kg} / \text{cm}^2$ using the same device as Example 1. As for blood, in the inside of a container, it passed through the inside of a super-thin fiber aggregate horizontally to the super-thin fiber aggregate lamination side, and permeate liquid was obtained from the exit 30 seconds afterward. A corpuscle began to mix permeate liquid after 50 seconds. Being able to extract the permeate liquid without mixing of a corpuscle for 30 seconds after application of pressure to 20 seconds, the total amount was 1.1mL. The average processing linear velocity in the super-thin fiber aggregate for which it asked from the extraction permeate liquid at this time is a part for 5-cm/. As for the hemoglobin concentration of the obtained permeate liquid, hemolysis was not accepted by 3 or less mg/dL. All also of the red corpuscles measured with the corpuscle analyzer, leucocytes, and blood platelets were below the detection limit. Although the biochemical analysis value of the permeate liquid obtained like Example 1 was shown in Table 1, the blood serum and significant difference which were altogether acquired by centrifuging after solidifying the same blood were not accepted. The fluid which fibrinogen was not detected in the obtained permeate liquid, but was obtained was not plasma but a blood serum. The fibrinogen concentration in the plasma produced from the identical person by centrifuging the blood which added heparin as an anticoagulant was 220 mg/dL. It is thought of because the size of red corpuscles is different with Homo sapiens and a cow that the difference was observed in the amount of permeate liquid currently extracted in spite of having conducted the same experiment except Example 1 and the used blood. Since the anticoagulant is not added, and it stuck to the filter, it is thought of that fibrinogen is removed thoroughly.

[0058][Example 3] The polyethylene terephthalate super-thin fiber nonwoven fabric which had and was in Example 1 was immersed in K-polyvinyl-pyrrolidone 90 (BSAFKOLLIDON90F) solution 0.1%, and gamma irradiation of 50KGy was performed for this with the WET state. Pure water washed the nonwoven fabric after gamma irradiation, the unreacted polyvinyl pyrrolidone was removed, and it dried. Thus, the module case was filled up with the polyethylene terephthalate super-thin fiber nonwoven fabric in which the polyvinyl pyrrolidone was fixed by the obtained surface like Example 1, and the same experiment as Example 2 was conducted. As for blood, in the inside of a container, it passed through the inside of super-thin textiles horizontally to the lamination side of a nonwoven fabric, and permeate liquid was obtained from the exit about 15 seconds afterward. A corpuscle began to mix permeate liquid after about 25 seconds. Being able to extract the permeate liquid without mixing of a corpuscle for 15 seconds after application of pressure to 10 seconds, the total amount was 1.2mL. As for the hemoglobin concentration of the obtained permeate liquid, hemolysis was not accepted by 3 or less mg/dL. All also of the red corpuscles measured with the corpuscle analyzer, leucocytes, and blood platelets were below the detection limit. Although the biochemical analysis value of the obtained permeate liquid was shown in Table 1, the blood serum and significant difference which were acquired by centrifuging after solidifying the same blood were not accepted in early stages of extraction at the time of the end of extraction. When a fixed quantity of fibrinogen in the

obtained plasma was calculated with cellulose acetate electrophoresis, it was decreasing to about 20% of the concentration in the plasma obtained by centrifugal separation, but although it did not remove thoroughly, the deposit of fibrin was not accepted when it was neglected one whole day and night. By fixing a polyvinyl pyrrolidone, the compatibility with blood improved and time until the resistance at the time of the blood passage in a super-thin fiber aggregate decreases and permeate liquid is obtained was shortened.

[0059][Comparative example 1] Glass fiber filter paper (average yarn diameter of 1.65 micrometers) was cut in diameter of 50 mm, and it was laminated and filled up so that it might become the filter case used in Example 1 with 1.6 g of fill rations, and 0.41g of filling factors / cm^3 . An average hydraulic radius is 1.81 micrometers (specific gravity 2.2 of glass fiber). Like Example 1, to this, ACD solution was added as an anticoagulant, and hematocrit 45% of bovine blood liquid was sent by the pressure of 0.5 kg / cm^3 to it. Blood passed through the inside of glass fiber toward the center section from the outside of glass fiber, and plasma has penetrated it from the exit in about 30 seconds. The penetration of plasma continues to the backward one for about 40 seconds, and a corpuscle began to mix it into permeate liquid after that. Being able to extract the plasma without mixing of a corpuscle for 30 seconds after application of pressure to 10 seconds, the total amount was 0.5mL. As for the hemoglobin concentration of the obtained plasma, hemolysis was not accepted by 3 or less mg/dL. All also of the red corpuscles measured with the corpuscle analyzer, leucocytes, and blood platelets were below the detection limit. Although the biochemical analysis value of the obtained plasma was shown in Table 1, among the plasma produced by centrifuging the same blood at the time of the end of the early stages of extraction, and extraction, as for the nature concentration of whole protein, the thing in early stages of extraction was [/ else] intentionally low, and also the measured value of an electrolyte or lipid differed in centrifugal separation plasma and measured value. Protein, an electrolyte, and lipid stick to glass fiber, and also this is considered because electrolytic [some] is eluted in plasma from glass fiber. When a fixed quantity of fibrinogen in the obtained plasma was calculated with cellulose acetate electrophoresis, it was decreasing to about 30% of the concentration in the plasma obtained by centrifugal separation, but although it did not remove thoroughly, the deposit of fibrin was not accepted when it was neglected one whole day and night.

[0060][Comparative example 2] It was filled up with the polyethylene terephthalate nonwoven fabric 0.72g (0.50g of effective fill rations) used for the container (the diameter of 24 mm and effective diameter of 20 mm (2 mm of interference) as shown in drawing 2, and 4 mm in thickness) in Example 1. Filling factors are 0.4g / cm^3 , and the average hydraulic radius at this time is 0.92 micrometer. ACD solution was added to this as an anticoagulant, and hematocrit 45% of bovine blood liquid was sent by the pressure of 0.5 kg / cm^3 . As a result, although permeate liquid was obtained from the exit at about 10 seconds, red corpuscles were contained in this permeate liquid from the first stage, and separation of plasma or a blood serum was not completed. This cause has the thickness of the filter which is the length of a corpuscle detached core as short as 4 mm, and is considered because separation of a corpuscle, plasma, or a blood serum was not fully performed.

[0061][Comparative example 3] The same filter case as Example 1 was filled up with 2.4g of polyethylene terephthalate nonwoven fabrics with a yarn diameter of 4.0 micrometers. Filling factors are 0.6g / cm^3 , and the average hydraulic radius at this time is 1.30 micrometers. When blood was sent by the method same to this as Example 1, permeate liquid was obtained from the exit about 45 seconds afterward, but red corpuscles were contained in this permeate liquid from the first stage, and separation of plasma or a blood serum was not completed. This cause has a fiber diameter as large as 4.0 micrometers, therefore is small, and is considered because the movement speed difference of red corpuscles, plasma, or a blood serum did not arise. [of a deformation degree in case red corpuscles pass through a textiles gap]

[0062][Comparative example 4] The same filter case as Example 1 was filled up with 2.0g of polyethylene terephthalate nonwoven fabrics with a yarn diameter of 0.9 micrometer. The average hydraulic radius at this time was 0.40 micrometer. When blood was sent by the method same to this as Example 1, permeate liquid was obtained from the exit about 120 seconds

afterward. Although permeate liquid was obtained till about 300 seconds and mixing of the corpuscle was not observed in the meantime, permeate liquid was not obtained after that. Permeate liquid had started intense hemolysis from the early stage, in early stages of the penetration, in the time of 30 mg/dL and an end, the hemoglobin concentration in permeate liquid reached 120 mg/dL, and biochemical analysis was not able to be presented with it. This cause has an average hydraulic radius as small as 0.40 micrometer, and since red corpuscles were destroyed, hemoglobin was emitted and the corpuscle caused blinding further when passing through a textiles gap, time until permeate liquid is obtained becomes long, and is considered with having stopped penetrating further.

[0063][Comparative example 5] The same filter case as Example 1 was filled up with 0.48g of polyethylene terephthalate nonwoven fabrics with a yarn diameter of 1.5 micrometers. Filling factors are $0.12\text{g} / \text{cm}^3$, and the average hydraulic radius at this time is 3.94 micrometers. When blood was sent by the method same to this as Example 1, permeate liquid was obtained from the exit about 15 seconds afterward, but red corpuscles were contained in this permeate liquid from the first stage, and separation of plasma or a blood serum was not completed. This cause has an average hydraulic radius as large as 3.93 micrometers, therefore is small, and is considered because the movement speed difference of red corpuscles, plasma, or a blood serum did not arise. [of a deformation degree in case red corpuscles pass through a textiles gap]

[0064][Comparative example 6] It was filled up with the polyethylene terephthalate nonwoven fabric 4.5g (3.1g of effective fill rations) used for the container (the diameter of 24 mm and effective diameter of 20 mm (2 mm of interference) as shown in drawing 3, and 25 mm in thickness) in Example 1. Filling factors are $0.4\text{g} / \text{cm}^3$, and the average hydraulic radius at this time is 0.92 micrometer. The length of a corpuscle detached core is 25 mm. ratio of length to diameter at this time is 25/20 like Example 1.

Although ACD solution was added to this as an anticoagulant and hematocrit 45% of bovine blood liquid was sent by the pressure of $0.5\text{ kg} / \text{cm}^2$, the circumference of a filter and the sealing nature between containers were bad, blood channeled the end, and separation of plasma or a blood serum was not completed. For this reason, it was filled up with adhesives between a nonwoven fabric and the container circumference, channeling was prevented, and blood was sent again. As a result, channeling was not generated, but it passed perpendicularly to the lamination side of super-thin textiles, permeate liquid was obtained from the exit at about 120 seconds, and the blood was able to extract plasma for 30 seconds after that. Extraction plasma volume was 0.3 ml. The average processing linear velocity in the super-thin fiber aggregate for which it asked from the extraction plasma at this time is a part for 1-cm/. Although the hemoglobin concentration in the obtained plasma is 12 mg/dL and some hemolysis was accepted, it was not a level which affects laboratory data. Although the biochemical analysis value of the obtained plasma was shown in Table 1, the plasma and the significant difference which were acquired by centrifuging the same blood altogether were not accepted. Fibrinogen was decreasing in number to about 50% of the plasma obtained by centrifugal separation. In the comparative example 6, although plasma skimming was made, though it is the same ratio of length to diameter as Example 1, it is more than twice the used amount of nonwoven fabrics of this, and is also twice [about] the volume of a container of this. Even when this has a disc-like container of Example 1 and the circle equivalent diameter of an inlet section is the same, it originates in the ability to make a bottle object product small. In order to prevent channeling like [the seal of a nonwoven fabric and a container is possible and] the comparative example 6, it is not necessary to fill up adhesives into the circumference with using a disc-like container. There was little plasma volume obtained in the comparative example 6 compared with Example 1. this — the comparative example 6 — blood — many — since the nonwoven fabric of several sheets is passed and super-thin textiles are not continuing, unevenness partial to the migration length of blood arises, and it thinks because separation was not efficient.

[0065]

[Table 1]

	実施例 1			実施例 2		
形状	円盤状			円盤状		
繊維素材	PET			PET		
糸径 [μm]	1.5			1.5		
充填量 [g]	1.6			1.6		
充填率 [g/cm]	0.41			0.41		
平均動水半径 [μm]	0.90			0.90		
入口部円相当直径(D) [mm]	20			20		
血球分離層長(L) [mm]	25			25		
L/D [-]	1.25			1.25		
血液	ウシ			ヒト		
平均処理線速度 [cm/分]	6			5		
透過開始時間 [sec]	25			30		
透過終了時間 [sec]	40			50		
血漿・血清採取量 [ml]	0.8			1.1		
透過液種類	血漿			血清		
溶血	なし			なし		
採取時期	初期	終了時	平均	初期	終了時	平均
尿素窒素 [mg/dl]	11	11	11	13	12	13
総タンパク質 [g/dl]	7.1	7.2	7.2	7.3	7.4	7.4
アルブミン [g/dl]	4.4	4.3	4.4	4.8	4.7	4.8
総コレステロール [mg/dl]	119	122	121	150	153	152
塩素 [mEq/L]	77	76	77	103	105	104
ナトリウム [mEq/L]	165	165	165	143	142	142
カリウム [mEq/L]	5.1	5.3	5.3	4.7	4.7	4.8
カルシウム [mEq/L]	7.4	7.6	7.6	8.8	9.1	9.0
備考						

[0066]

[Table 2]

	実施例 3			比較例 1		
形状	円盤状			円盤状		
繊維素材	PET+PVP			ガラス繊維		
糸径 [μm]	1.5			1.65		
充填量 [g]	1.6			1.6		
充填率 [g/cm]	0.41			0.41		
平均動水半径 [μm]	0.90			1.81		
入口部円相当直径(D) [mm]	20			20		
血球分離層長(L) [mm]	25			25		
L/D [-]	1.25			1.25		
血液	ヒト			ウシ		
平均処理線速度 [cm/分]	10			5		
透過開始時間 [sec]	15			30		
透過終了時間 [sec]	25			40		
血漿・血清採取量 [ml]	1.2			0.5		
透過液種類	血漿			血漿		
溶血	なし			なし		
採取時期	初期	終了時	平均	初期	終了時	平均
尿素窒素 [mg/dl]	14	13	13	10	12	11
総タンパク質 [g/dl]	7.4	7.6	7.5	4.3	6.7	6.4
アルブミン [g/dl]	4.8	4.8	4.8	2.5	3.7	3.4
総コレステロール [mg/dl]	152	149	150	90	93	92
塩素 [mEq/L]	102	103	103	87	88	88
ナトリウム [mEq/L]	143	142	143	192	190	190
カリウム [mEq/L]	4.7	4.5	4.7	3.3	4.2	3.8
カルシウム [mEq/L]	9.2	9.0	9.1	8.6	9.1	8.9
備考						

[0067]

[Table 3]

	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
形状	円柱状	円盤状	円盤状	円盤状
繊維素材	PET	PET	PET	PET
糸径 [μm]	1.5	4.0	0.9	1.5
(有効)充填量 [g]	0.5	2.4g	2.0	0.48g
充填率 [g/cm^3]	0.40	0.61	0.51	0.12
平均動水半径 [μm]	0.80	1.26	0.38	3.86
入口部円相当直径(D) [mm]	20	20	20	20
血球分離層長(L) [mm]	4	25	25	25
L/D [-]	0.20	1.25	1.25	1.25
血液	ウシ	ウシ	ウシ	ウシ
平均処理線速度 [cm/分]	2.4	3.3	1.3	10
透過開始時間 [sec]	10	45	120	15
透過終了時間 [sec]	--	--	300	--
血漿・血清採取量 [ml]	採取不可	採取不可	0.3	採取不可
透過液種類			血漿	
溶血			あり	
採取時期				
尿素窒素 [mg/dl]				
総タンパク質 [g/dl]				
アルブミン [g/dl]				
総コレステロール [mg/dl]				
塩素 [mEq/L]				
ナトリウム [mEq/L]				
カリウム [mEq/L]				
カルシウム [mEq/L]				
備考	測定不可	測定不可	測定不可	測定不可

[0068]

[Table 4]

	比較例 6			ブランク	
形状	円柱状				
繊維素材	PET				
糸径 [μm]	1.5				
(有効)充填量 [g]	3.1				
充填率 [g/cm]	0.4				
平均動水半径 [μm]	0.92				
入口部円相当直径(D) [mm]	20				
血球分離層長(L) [mm]	25				
L/D [-]	1.25				
血液	ウシ			ウシ	ヒト
平均処理線速度 [cm/分]		1.3			
透過開始時間 [sec]		120			
透過終了時間 [sec]		150			
血漿・血清採取量 [ml]	採取不可	0.3			
透過液種類		血漿		血漿	血清
溶血		微			
採取時期		初期	終了時	平均	
尿素窒素 [mg/dl]		11	12	11	13
総タンパク質 [g/dl]		6.7	7.1	7.0	7.5
アルブミン [g/dl]		4.1	4.3	4.3	4.8
総コレステロール [mg/dl]		117	123	120	152
塩素 [mEq/L]		77	78	78	104
ナトリウム [mEq/L]		165	162	164	143
カリウム [mEq/L]		5.4	5.1	5.2	4.7
カルシウム [mEq/L]		7.4	7.4	7.4	9.1
備考	チャンリング発生	不織布とフィルターケース間接着剤を充填			

[0069]

[Effect of the Invention] This invention becomes possible [a little blood can also obtain plasma and a blood serum with promptly high purity, and], though assembly nature and operativity are also simple to perform plasma and blood serum separation with high safety so that clearly from the above composition and explanation. That is, if the plasma and the blood serum separation filter of this invention are used, and it will be possible ease and to remove a corpuscle component promptly and safely and it will lengthen in research of others including a clinical laboratory test etc., etc. from the test liquid containing a constituent of blood, it is possible to remove the bacteria and cell in bacteria or cell culture fluid. Thus, the effect of this invention is size.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-211277

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月11日

(51) Int. Cl.⁶
A61M 1/34
B01D 39/16
G01N 33/48
// D04H 3/16

識別記号
501

F I
A61M 1/34
B01D 39/16
G01N 33/48
D04H 3/16
501
A
H

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全13頁)

(21) 出願番号 特願平9-16595
(22) 出願日 平成9年(1997) 1月30日

(71) 出願人 000003160
東洋紡績株式会社
大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号
(72) 発明者 北川 智洋
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社総合研究所内
(72) 発明者 櫻井 秀彦
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社総合研究所内
(72) 発明者 宮下 正人
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社総合研究所内

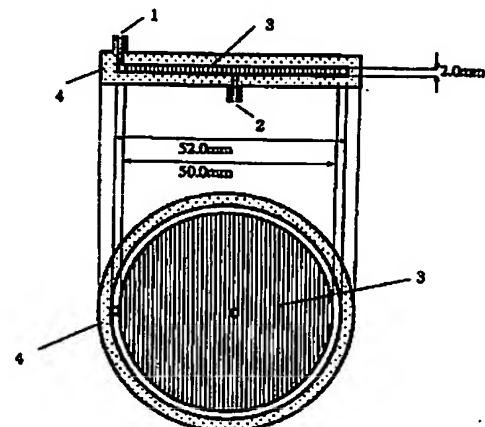
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血漿又は血清分離フィルター

(57) 【要約】

【課題】 極細繊維集合体を充填した血漿・血清分離フィルターであり、臨床検査時に、少量の血液から簡便・迅速・安全にかつ、全血中と同じ濃度で血漿・血清を分離でき、血液中の血球成分を損傷することなく、優れた性能を有するフィルターを提供する。

【解決手段】 入口と出口を有する容器に極細繊維集合体を装着し、出入口間の圧力差により該極細繊維集合体中で血液を移動させて、血漿又は血清と血球の極細繊維中の移動速度差を利用して、血漿又は血清を血球と分離採取する血漿又は血清分離フィルターにおいて、該極細繊維集合体が平均繊維直径0.5～3.5 μ m、平均動水半径0.5～3.0 μ mの極細繊維からなる不織布単独又は該不織布を複数枚重ねたものからなり、血球分離層の長さが5mm以上であって、血液の流動方向が、不織布の面に対して水平方向であることを特徴とする血漿又は血清分離フィルター。



- 1 血液入口
- 2 透過液出口
- 3 極細繊維集合体
- 4 容器

【特許請求の範囲】

【請求項1】 入口と出口を有する容器に極細繊維集合体を装着し、出入口間の圧力差により該極細繊維集合体中で血液を移動させて、血漿又は血清と血球の極細繊維中の移動速度差を利用して、血漿又は血清を血球と分離採取する血漿又は血清分離フィルターにおいて、該極細繊維集合体が平均繊維直径0.5～3.5 μ m、平均動水半径0.5～3.0 μ mの極細繊維からなる不織布単独又は該不織布を複数枚重ねたものからなり、血球分離層の長さが5mm以上であって、血液の流動方向が、不織布の面に対して水平方向であることを特徴とする血漿又は血清分離フィルター。

【請求項2】 極細繊維がポリエステル、ポリプロピレン、ポリアミド又はポリエチレンからなる請求項1に記載の血漿又は血清分離フィルター。

【請求項3】 極細繊維集合体の形状が円盤状であり、円盤の外周部から中心部に向かって血液が流れ、円盤の中心部より血漿又は血清を採取する請求項1又は2に記載の血漿又は血清分離フィルター。

【請求項4】 極細繊維の表面に親水化剤が固定化されている請求項1乃至3のいずれかの項に記載の血漿又は血清分離フィルター。

【請求項5】 親水化剤がポリビニルピロリドンである請求項4記載の血漿又は血清分離フィルター。

【請求項6】 採取された血漿又は血清中の電解質濃度と、通常の遠心分離で得られた血漿又は血清中の電解質濃度の差が10%以内である請求項1乃至5のいずれかの項に記載の血漿又は血清分離フィルター。

【請求項7】 採取初期、採取終了時、通常の遠心分離で得られた血漿又は血清中の総タンパク質およびアルブミン濃度の差が10%以内である請求項1乃至6のいずれかの項に記載の血漿又は血清分離フィルター。

【請求項8】 極細繊維不織布がメルトブロー法により得られたものである請求項1乃至7のいずれかの項に記載の血漿又は血清分離フィルター。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血液中から血漿又は血清成分を分離回収するフィルターに関する。さらに詳しくは、臨床検査等に用いられる際、少量の血液でも、迅速に純度の高い血漿又は血清を得ることが可能で、且つ、操作性も簡便で、安全性が高く、さらに製造が容易な血漿分離フィルターに関する。

【0002】

【従来の技術】血液中の成分を測定する、いわゆる生化学検査は、各種疾患の診断・経過観察に広く利用され、臨床検査として重要な地位を占めている。その分析技術は、近年著しく進歩し、各種自動分析機器の開発により、多数の検体が精度よく迅速に分析できるようになった。

【0003】しかし、生化学検査の多くの分野では赤血球等の血球の存在が検査を妨害するため、予め血液から血清または血漿を分離し使用されている。そのため、検査に先立ち、患者や被験者から採取した血液を一旦凝固させた後、遠心分離し、血清を得るという過程を経る必要がある。凝固、遠心分離の操作は時間がかかり、臨床検査の短時間化を妨げるネックとなっているばかりでなく、大型の遠心分離器が必要であるため、比較的大きな病院を除いては、臨床検査を外部の検査業者に依頼しているところが多く、検査結果を入手するまでに数日要している。また、血液から血清を分離する作業は未だほとんど人手に頼っているために、作業者は血液に触れ、感染等の恐れにもさらされている。

【0004】上記の問題点を解決する手段として、一般にドライケミストリーと呼ばれる技術が知られている。これは、ガラス繊維などの極細繊維フィルターからなる血清分離層とその下層に位置する反応層とから成り立つ小型プレートに、微量の血液を滴下すると、血清分離層にて血清が分離され、その下層の反応層にて反応、発色し、これを分光光度計にて測定する。このドライケミストリーは、液状の発色試薬を使わず、遠心分離による面倒な血清採取も必要としない簡便な方法であるが、測定できる項目が、液状試薬を用いる一般の生化学分析や免疫分析に比べ数が限られていること、一つのプレートに一つの検査項目を用いるため複数の項目を検査するために多数のプレートをを用いなければならず、簡便である割に時間的メリットが少ないこと、高価であることなどから、広く普及するには至っていない。

【0005】血漿又は血清を遠心分離を使わずに得る方法としては、特開昭53-72691号に一端が閉塞された細かいチューブ状フィルター素子を濾材として、血液から血漿を分離する方法や特開昭60-11166号に中空繊維束を用いた濾過カートリッジを使用し、血液から血漿を分離する方法が提案されている。

【0006】しかしながら、前者の方法では、タンパク質の透過率が悪い上に、血球がフィルター表面に付着するため、血漿の濾過に極めて長時間を要し、又逆に濾過速度を速くするため濾過圧を高くすると赤血球の溶血を生じる等の問題がある。また、後者の中空繊維束を用いた濾過カートリッジを使用した方法では、血漿分離作業の準備としてプライミングによる前処理、つまり生理食塩水等で中空糸膜を濡らす等の作業を行うことが必要で、得られる血漿が希釈されてしまったり、血漿分離の作業そのものより準備の作業に手間がかかるという問題点を有する。

【0007】また、これらの膜分離による方法は、血球と血漿・血清の分子サイズの違いによる分離法であるために、血液中の蛋白質など比較的大きな物質は、膜を十分に通過できず、得られた血漿中の各蛋白質の組成は正確に元の血液中の蛋白質の組成を反映しない

問題がある。さらに、膜の孔径を大きくしすぎると赤血球が目詰まりを起こし、溶血する問題があり、実用化には至っていない。

【0008】上記とは別に繊維状フィルターを用い臨床検査用血清又は血漿分離技術が種々提案されている。特開昭61-38608には体積ろ過効果を用いた繊維質からなる固液分離器具が開示されている。この固液分離器具は繊維質に血液を加圧して流すことにより、血漿を得ることが出来るが、圧力損失が大きく濾剤の抵抗が大きいため血漿を得るまでに数分要し、また、初期の得られた血漿のタンパク質濃度が、繊維質による吸着により低下するという問題があり実用化には至っていない。特開平4-208856には、ポリアクリルエステル誘導体とポリエチレングリコールを含有するガラス繊維と、レクチン含浸層からなる血清または、血漿成分の分離回収方法が開示されている。また、特開平5-196620には特開平4-208856で示された分離フィルターを用いた血清・血漿分離器具が開示されている。

【0009】これらの方法および器具は遠心分離を用いずに臨床検査用の血清又は血漿を採取できるものの、得られる血清・血漿の量が100 μ L前後と少ない上、分離に必要な時間も2分前後で、遠心分離に比べ短縮はされているとは充分とはいえず、さらにこれらの技術は、分離材にガラス繊維を用いており、繊維からの溶出や繊維への吸着のため、得られた血漿・血清中の電解質・リン・脂質の濃度が分離前の血液と大きく異なってしまうという欠点を有する。このため、これらの技術も広く普及するには至っていない。

【0010】以上説明した通り、臨床検査用途として、少量の血液から短時間、効率的、安全に、血漿・血清成分を分離するフィルターとして十分な性能を有するものは存在しないのが現状である。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、血液中与同一の成分組成を有する血漿又は血清成分を、血液からの血球を損傷することなく、簡便・迅速・安全に血液から分離することが可能で、かつ組立性に優れた血漿又は血清分離フィルターを得るべく、極細繊維集合体による血液成分の分離機構に付いて種々検討した結果、極細繊維の素材、平均繊維直径および繊維間隙部の大きさ、血球分離層長さ、極細繊維の形態、血液の流動方向、繊維の表面状態を最適化することによって、極細繊維集合体中を移動する赤血球と血漿又は血清の移動速度に差を生じさせ、血液中の血漿又は血清と赤血球を分離して回収するとともに、低い圧力損失で迅速に処理でき、また得られた血漿又は血清の電解質やタンパク質の濃度の経時的变化がなく、通常の遠心分離によって得られる血漿又は血清と同等の血漿又は血清を得ることが可能であることを見いだした。以下に本発明を詳細に説明する。

【0012】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、下記の①乃至⑨の血漿又は血清分離フィルターを提供するものである。

① 入口と出口を有する容器に極細繊維集合体を装着し、出入口間の圧力差により該極細繊維集合体中で血液を移動させて、血漿又は血清と血球の極細繊維中の移動速度差を利用して、血漿又は血清を血球と分離採取する血漿又は血清分離フィルターにおいて、該極細繊維集合体が平均繊維直径0.5~3.5 μ m、平均動水半径

0.5~3.0 μ mの極細繊維からなる不織布単独又は該不織布を複数枚重ねたものからなり、血球分離層の長さが5mm以上であって、血液の流動方向が、不織布の面に対して水平方向であることを特徴とする血漿又は血清分離フィルター。

② 極細繊維がポリエステル、ポリプロピレン、ポリアミド又はポリエチレンからなる上記①の血漿又は血清分離フィルター。

③ 極細繊維集合体の形状が円盤状であり、円盤の外周部から中心部に向かって血液が流れ、円盤の中心部より血漿又は血清を採取する上記①又は②の血漿又は血清分離フィルター。

④ 極細繊維の表面に親水化剤が固定化されている上記①乃至③のいずれかの血漿又は血清分離フィルター。

⑤ 親水化剤がポリビニルピロリドンである上記④の血漿又は血清分離フィルター。

⑥ 採取された血漿又は血清中の電解質濃度と、通常の遠心分離で得られた血漿又は血清中の電解質濃度の差が10%以内である上記①乃至⑤のいずれかの血漿又は血清分離フィルター。

⑦ 採取初期、採取終了時、通常の遠心分離で得られた血漿又は血清中の総タンパク質およびアルブミン濃度の差が10%以内である上記①乃至⑥のいずれかの血漿又は血清分離フィルター。

⑧ 極細繊維不織布がメルトブロー法により得られたものである上記①乃至⑥のいずれかの血漿又は血清分離フィルター。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明による、血漿又は血清採取の原理は以下に述べる通りである。すなわち、極細繊維中を血液が移動するとき、繊維間隙で血球成分は変形や摩擦抵抗により移動速度が低下するのに対し、液性成分である血漿や血清は抵抗を受けずに移動するので血球成分と血漿又は血清成分の移動速度に差が生じる。ここで、血球が目詰まりする事なく、また血球が極細繊維に接触したときの変形や摩擦抵抗を大きくするよう、繊維間隙と繊維直径を制御し、また、分離長を十分に大きくすることで、血球と血漿又は血清の移動距離差を大きくし、分離効率を高めることができ、血液から血漿又は血清を採取することができる。

【0014】本発明に適用される血液は、特に限定され

るものではなく、血液成分を含むものは全て、本発明に用いることが出来る。すなわち、血液の由来は、ヒト、牛、ヤギ、犬、兎等何でもよく、血液をそのまま用いても、抗凝固剤や赤血球凝集剤等の添加剤を加えて用いてもよい。また通常、血液に添加剤を加えずに放置したり、凝固剤を添加した場合には、血液中にフィブリノーゲンがフィブリンに変化し、血液の凝固が進行するが、これらの凝固性血液をそのまま用いても、遠心分離等の処理を加えた後に用いても、化学的な処理を加えて用いてもよい。

【0015】本発明に用いられる極細繊維の平均繊維直径は、0.5～3.5 μ mが好ましく、0.5～2.5 μ mであればより好ましく、0.5～2.0 μ mであれば特に好ましい。

【0016】上記において極細繊維の平均繊維直径とは、極細繊維集合体を2000倍の電子顕微鏡で撮影した写真中よりランダムに選択した50本の極細繊維の径をノギスまたはスケールルーペで計測し求めた値の平均値である。

【0017】平均繊維直径が3.5 μ mを超える場合には、極細繊維集合体の単位体積当たりの繊維長が短くなるため、単位体積当たりの繊維と繊維の交絡箇所が少なくなり、繊維間隙も大きくなる。その結果、赤血球が繊維に接触した際の変形の度合いが小さくなり、また、繊維間隙の通過抵抗が小さくなるので、血漿又は、血清と血球の分離効率が低下する。

【0018】平均繊維直径が0.5 μ m以下の極細繊維は入手することが困難であり、さらに極細繊維集合体の繊維間隙が小さくなりすぎて、血球が目詰まりを起こし易く、また極細繊維集合体の圧力損失が大きくなるため赤血球の溶血が起こり易くなる。

【0019】なお、この範囲においては、繊維径が小さいほど繊維集合体の単位体積当たりの繊維の本数が多くなり、繊維間隙が狭くなり、繊維表面積が大きくなるので、血球の透過抵抗が大きくなり、血球と血漿又は血清の分離効率が向上するので、極細繊維の平均繊維直径は0.5～2.5 μ mであればより好ましく、0.5～2.0 μ mであれば特に好ましい。

【0020】本発明に用いられる極細繊維集合体の平均動水半径は、0.5～3.0 μ mであることが必要であり、好ましくは0.5～2.5 μ m、さらに好ましくは0.5～2.0 μ mである。ここで、平均動水半径とは、極細繊維の集合体の間隙が非円形の場合、直径に代わる概念として表され、以下のように定義される。

平均動水半径＝管路の断面積／管の周の長さ
＝管中の流体の容積／液体に接する管の内表面積
＝極細繊維集合体の間隙体積／極細繊維の表面積

【0021】本発明において、動水半径は下記の式(1)により計算される。

$$DH = R \times (\rho - r_m) / 4 r_m \quad (1)$$

DH：装着された極細繊維集合体の平均動水半径

R：極細繊維の平均繊維直径 (μ m)

ρ ：極細繊維の密度 (g/cm^3)

r_m ：装着された極細繊維の集合体の平均嵩密度 (g/cm^3)

式(1)に示されるように、装着された極細繊維の集合体の平均動水半径DHは、同じ素材の極細繊維を用いた場合（つまり、 ρ が一定の場合）Rおよび r_m により決定される。上記平均動水半径が3.0 μ mを超える場合には、血球が繊維間隙を通過しやすくなり、その結果、血球と血漿又は血清の移動速度差が小さくなり、血漿又は血清が分離できなかつたり、分離採取量が少なくなるので好ましくない。平均動水半径が0.5 μ m未満の場合、フィルター内の繊維間隙が狭くなりすぎて血球成分が目詰まりをおこし易く、さらに目詰まりを起こすと赤血球膜が破れ溶血を起こすことがあり好ましくない。

【0022】なお、平均動水半径0.5～3.0 μ mの範囲においては、平均動水半径が小さいほど、血漿又は血清の透過性に影響を与えることがなく、血球成分の通過抵抗が大きくなり分離効率が高くなる。従って、0.5～2.8 μ mが好ましく、特に好ましくは0.5～2.0 μ mである。

【0023】さらに、本発明の極細繊維集合体の動水半径は、血液の入口側から血漿又は血清の出口側に至る軸方向にわたって、一定であり得、また、極細繊維の集合体の部分により変化させ得る。また、動水半径は、血液の入口から透過液の出口に向かって徐々に小さくされ得る。このことにより、血漿又は血清の出口付近での血球成分と血漿又は血清成分との分離効率が高くされ得る。

【0024】なお、本発明において、平均動水半径というときは、入口と出口とを有する容器に装着された状態の極細繊維集合体であって、実質的に血漿又は血清分離に関与し得る極細繊維集合体における平均動水半径をいう。従って、例えばプレフィルターや血液流路を埋めるために基材として極細繊維集合体を用いた場合は、プレフィルターや基材の極細繊維集合体は血漿又は血清分離に寄与しないので、この部分を除いた部分の平均動水半径をいう。

【0025】このことを別の側面からみると、フィルターに装着された極細繊維の集合体を全体としてみたときに、上記好ましい範囲外の平均動水半径となる場合があることを示している。しかし、この場合であっても血漿又は血清を分離し得るということは、少なくとも装着された極細繊維の集合体の一部が、上記好適な範囲の平均動水半径を有することを示すことに他ならない。

【0026】本発明において、極細繊維の素材は、血液との適合性がよく有害な物質が溶出しにくいポリエステルやポリプロピレン、ポリアミド、またはポリエチレンが好ましい。これらの素材は血液と接触するとき、血漿又は血清の成分を吸着したり、逆に血漿又は血清中に素材

の一部が溶出することがなく好ましい。従来技術の項で述べたようにガラス繊維を用いる血漿又は血清分離フィルターを用いると、ガラス繊維から金属イオンが溶出したり、リンや脂質がガラス繊維に吸着するため、これらの物質を測定することが出来なかった。

【0027】ポリエステルまたはポリプロピレンまたはポリアミドまたはポリエチレンを用いて、前記糸径の極細繊維集合体を得る方法は特に限定するものでなく、任意の既知の方法が用いられ得る。メルトブロー法が特に好ましい。

【0028】本発明における血球分離層の長さは5mm以上である。血球分離層の長さとは極細繊維集合体と血液とが接触するところから、血液（血漿又は血清）が極細繊維集合体と離れるところまでの長さをいう。前述したように、本発明は、極細繊維集合体中における血液成分の移動速度差を利用して、血球と血漿又は血清とを分離している。血球分離層の入口側からの加圧、又は出口側からの減圧、又は両方を同時に行うことにより、血液を極細繊維集合体中で移動させる。このとき、血球成分は、極細繊維の間隙を極細繊維と衝突を繰り返す。粘着性を持つ白血球や血小板は極細繊維に吸着し、赤血球は粘着性を持たないので、変形を繰り返しながら移動する。他方、血漿又は血清は、液性成分であるので、赤血球より早く極細繊維中を移動し、出口に早く到達する。このとき、血球分離層の長さが5mm未満であると、血球と血漿又は血清の移動距離に充分な差が生じず、両者の分離が不十分となるので好ましくない。血球分離層の長さは長いほど、血球と血漿又は血清の分離効率が高くなるが、他方で、圧力損失は大きくなる。又は必要なフィルター量や血液量が増加するという問題が生じる。従って、必要とする血漿又は、血清量、用いる血液量、フィルターの大きさの限界等により、血液分離層の長さは決定されるが、理論上の上限値は存在しない。好ましい血液分離層の長さは15～50mm程度である。

【0029】本発明において、極細繊維の集合体は、極細繊維が不規則に集合した状態をいう。この状態は、例えば、綿状、不織布状、織布状、縐布状の極細繊維を、単独で、又は組み合わせで、例えば圧縮することにより得られ得る。フィルターに装着する極細繊維は、成型性、加工性、取扱いの容易さ、および成型後のチャンネルリングや偏流の起こり難さの点から、好ましくは、不織布状である。これは、極細繊維集合体をフィルターケースに充填したとき、均一性が保たれ易く、また部分的な粗密ができ難く、血液の流れが均一になるからである。

【0030】本発明において、不織布をフィルターとして用いることが好ましいが、用いる不織布が一枚では厚みが足りない場合、複数枚を重ねて使用する事が出来るが、血液が不織布の面（積層面）に対して水平方向に流動することが好ましい。一般に不織布をフィルターとして用いる場合、処理流体の流動方向は不織布の面（積層

面）に対して垂直方向とされている。しかし、本発明においては、不織布の面に対して水平方向に血液を流動させることにより、血球と血漿又は血清成分の分離効率が向上する。不織布の面方向に対して水平方向に血液を流すと、血液が入口から出口まで流れるときに、全流路長にわたって、極細繊維の切れ目がなく、そのために、血液の流れの均一性が向上するためと考えられるが、この理由に限定されない。

【0031】本発明において、フィルターの形状は直方体状、円盤状、円筒状、円錐台状、扇型状などが上げられる。例えば、直方体の一方の端面から他方の端面に血液を流す、又は、円盤状に形成し、その周囲面から中心に向かって血液を流し、中心部から血漿又は血清を採取する方法がある。円盤状の容器を用いることにより、不織布を押圧するのみならず、フィルターをシールすることが出来る。従って、接着剤を用いる必要がなくなるので特に好ましい。

【0032】極細繊維に親水化剤が固定化されたものも、本発明に用いられる。親水化剤の固定は、物理的又は化学的に行われ得る。親水化剤を繊維表面に固定化することにより、極細繊維と血液との親和性が高まる。従って、血液を血球と血漿又は血清に分離する際、圧力損失が低下し、分離速度が早められ得る。親水化剤としては、血漿又は血清に混入しても分析を妨害しないものであれば、特に限定されないがポリビニルピロリドンが好ましい。ポリビニルピロリドンは、分子量が比較的大きいため溶出速度が比較的遅いものの、血液中に溶出する。しかし、血液成分の分析に影響しない。ポリビニルピロリドンの固定化方法は特に限定されず、公知の方法が用いられ得る。例えば、ポリビニルピロリドンの水溶液に極細繊維集合体を浸した後に乾燥することで容易に繊維表面に物理的に固定化できる。また、このようなポリビニルピロリドンを加熱処理、放射線処理することにより容易にポリビニルピロリドン同士を架橋させ得る。架橋することにより、血液中へのポリビニルピロリドンの溶出を低く抑え得るのでさらに好ましい。

【0033】加熱処理する場合、その方法は特に限定されない。例えば、オートクレーブ処理のように加圧下において加熱する方法、又は恒温槽内に放置する方法等が挙げられる。また、加熱処理の温度も特に限定されないが、70℃以上が好ましく、100℃以上がさらに好ましい。加熱温度は高いほど架橋の効率が向上する。上限温度は、用いる極細繊維の性質、ポリビニルピロリドン自体の耐熱性などにより、一義的に決まらないが、200℃以下が好ましく、150℃以下がさらに好ましい。加熱時間は、架橋を充分に行うため、長い方が好ましいが、用いる極細繊維の性質、ポリビニルピロリドンの変性の面から制限を受ける。一般的には、20分以上2時間以下が好ましい。また、加熱による架橋は、極細繊維が親水化剤溶液に浸漬している場合(WET状態)、又は浸

漬後乾燥した場合(DRY状態)のいずれにおいても行われ得る。いずれの場合においても、ポリビニルピロリドンが極細繊維に固定され得る。未反応のポリビニルピロリドンは水で洗浄することにより取り除かれ得る。

【0034】放射線を用いて親水化剤を固定化する方法も特に限定されない。例えば、 γ 線照射や電子線照射、コロナ放電等が挙げられる。処理できる厚みや、操作性の面から γ 線照射が好ましい。照射量についても、ポリビニルピロリドンが十分に架橋される照射量であれば特に限定されない。放射線照射による極細繊維素材やポリビニルピロリドン自体の変性を起こさない範囲として10 Kgy 以上、50 Kgy 以下が好ましい。また、放射線照射はWET 状態又はDRY 状態で行われ得る。未反応のポリビニルピロリドンは、水洗浄等で取り除かれ得る。

【0035】ポリビニルピロリドンは種々の分子量のものが入手されうる。血液中への溶出を避けるために、大きい分子量のものをを用いることが特に好ましい。

【0036】本発明に用いられる装着された極細繊維の集合体の平均嵩密度は、好ましくは0.15~0.60 g/cm³ であり、さらに好ましくは0.18~0.50 g/cm³ であり、特に好ましくは0.25~0.40 g/cm³ である。ここで、極細繊維の集合体の平均嵩密度とは、極細繊維の集合体の重量を極細繊維の集合体の容積で除した値をいう。平均嵩密度が0.15 g/cm³ より小さい場合、極細繊維集合体の紡糸上がり直後の平均嵩密度(例えばメルトブロー紡糸法の場合、0.08~0.10 g/cm³)との差が小さいため、極細繊維集合体の圧縮率が小さくなる。従って、装着された極細繊維の集合体において部分的に疎密が発生し易く、血液の通過速度にムラが生じ得る。また、平均的に繊維間隙が大きいため、血液と血漿又は血清との分離が不十分になる。

【0037】装着された極細繊維の集合体の平均嵩密度が0.60 g/cm³ より大きい場合、極細繊維の集合体の製造に特殊な加熱圧縮などの工程を必要とし、圧縮加工工程が複雑になる。さらに、装着された極細繊維の集合体の繊維間隙が小さくなるために血球成分がフィルターに目詰まりを起こし易く、そして、血液が極細繊維の集合体を通過する際の圧力損失が大きくなるために、赤血球の溶血が起こり易くなる。なお、平均嵩密度0.15~0.60 g/cm³ の範囲において、平均嵩密度を大きくすることにより、極細繊維集合体の均一度は、より向上する。他方、加工性は低下するので、好ましくは0.18~0.50 g/cm³ であり、特に好ましくは0.25~0.40 g/cm³ である。

【0038】本発明のフィルターに装着される極細繊維の集合体の嵩密度は部分的に変化させ得る。例えば、フィルターの容器の入口から出口に向かって、装着された極細繊維の集合体の嵩密度を徐々に大きくし得る。このようにすると、血液成分が出口に向かって移動するに従って、血球と血漿又は血清との分離性が向上される。

【0039】本発明のフィルターに装着される極細繊維の集合体の血液成分の流路径(D)に対する血球分離層長(L)の比(L/D)は、0.15~6である。好ましくは0.25~4であり、特に好ましくは0.5~2である。ここでL/Dは上記の範囲内にあっても、血球分離層長は5mm以上必要である。

【0040】ここで、血液成分の流路径(D)とは、流路長の方向と垂直方向をなす血液入口部の極細繊維の集合体の断面積の円相当直径をいう。L/D が0.15より小さい場合には、血球分離層長に対して流路径が大きい場合、血液中の各成分の移動速度の横方向にムラを生じるために、血球成分と血漿成分の分離が不十分となり好ましくない。L/D が6より大きい場合には、分離効率は高まるが、移動距離が長くなるために、血液が流れる際の圧力損失が高まり、赤血球の溶血を生じ易く、またフィルターの入口部断面積が小さいので、フィルターに供給された血液の内分離され血漿又は血清採取に寄与する血液の比率が低下し、分離効率が低下してしまうので好ましくない。

【0041】円相当直径は、断面積(A)から、次式により求める。

$$D=2(A/\pi)^{1/2}$$

なお、極細繊維集合体表面は、厳密には極細繊維の折れ曲がり起因する小さな凸凹を有するが、上記断面積はこの凸凹を無視して、平面として算出する。また、極細繊維の折れ曲がり起因する凸凹以外に、極細繊維の集合体の表面加工などにより形成された大きな凸凹を有する場合は、上記断面積は、凸凹部を平均的とした平面として算出する。なお、容器の形状によっては、例えばディスク状の容器の外周部から中心に向かって送液する場合や、円錐の底面部から頂点部に向かって送液する場合等、場所によって血液流路の断面積の円相当直径は変化するが、本発明におけるL/DのDは血液入口部の血液流路断面積の円相当直径と定義する。さらに、本発明は前述のように赤血球と血漿・血清の移動距離の差を利用して赤血球と血漿・血清を分離しているので、入口から出口までの距離がフィルターの場所によって変わると、血漿・血清が出口に達する場所がフィルター内で変わってしまい分離効率が低下する。このため血液流路長はフィルターの全ての部分で同一であることが望ましい。すなわち、フィルターの形状としては、円柱や角柱型で、端面から反対の端面に血液を流す、円盤状の外周部から中心に向かって血液を流す、円錐型で底面から頂点部に向かって血液を流す、等の形状が望ましいが、特にこれに限るものではない。

【0042】次に得られる血漿・血清は、フィルターに最初に入った血液から分離されるものであり、後からフィルターに入った血液は、前の血液を押し出す媒体として働くだけで、得られる血漿・血清とは直接関係ない。すなわち、フィルター入口の流路面積が大きいほど、得

られる血漿・血清の量は増加する。このため、フィルターの形状は、円柱や角柱型で、端面から反対の端面に流すように、血液の流路進行と血液流路型が一定の場合の他、円盤状の外周部から中心に向かって流したり、円錐型で底面から頂点方向に流すように、血液の流路進行に従って、血液流路型が減少するような形状が考えられる。本発明の一つの重要な応用先である臨床検査用の血漿・血清分離の場合、使用する血液量を下げることが望ましく、この場合、フィルター形状は後者の方が望ましい。

【0043】血漿は、血液から血球成分のみを除いたものであるが、本発明においては、実質的に血球成分を含まないものとしている。すなわち、例えば、血液を遠心分離して、得られた血漿でも、少量の赤血球、白血球、血小板や血球の破片の混入を完全に防ぐことは出来ない。実質的には、分離前の血液中の血球の99.9%以上を除去したものとする。この程度の血球を除去すれば、得られた血漿の臨床検査データに血球の影響は現れない。また、血清とは血漿からフィブリノーゲンを含む凝固因子の一部または全部を取り除いたものとされるが、本発明においては、得られた透過液中のフィブリノーゲンを定量し、これが検出されれば血漿、検出限界以下であれば血清と定義する。

【0044】また、本発明のフィルターは複数を連結して用いてもよく、血漿成分と血球の分離性が向上する場合には直列に連結し、処理液量を増加する場合には並列に連結すればよい。さらに、本フィルターをサンプリング容器に結合して一体型として用いることもできる。この場合には、自動的に一定量の血液試料を本発明の血漿分離フィルターユニットに流入し、自動的にフィルターを交換する機構を有する自動分析装置等に容易に適用することが可能となる。

【0045】本発明において、分離された血漿又は血清中の電解質濃度と、通常の遠心分離して得られた血漿又は血清中の電解質濃度の差が、10%以内であることが好ましく、5%以内であれば、より好ましい。通常の遠心分離で得られた血漿又は血清と分離された血漿又は血清中の電解質濃度の差が10%を越えると、生化学診断に用いた際の信頼性が低くなり好ましくない。生化学検査の測定精度からみて、両者の差が10%以内であれば、事実上問題を生じるレベルではなく、5%以内であればほとんど問題はない。ここで、通常の遠心分離で得られた血漿又は血清とは、採血で得られた血液に抗凝固剤を添加した後遠心分離（通常1000G、10分間程度）して得られた上清が血漿であり、血液に抗凝固剤を加えることなく、又は凝固促進剤を加え、血液が凝固した後に遠心分離して得られた上清が血清である。今日の生化学診断では、自動分析装置を使用することが多く、フィブリンの析出による機械の故障を防ぐため、試料としては血清を用いることが多い。また、従来技術の項で

説明したように、血球分離材としてガラス繊維を用いると、試料中へのガラス成分の溶出や、試料成分のガラス繊維への吸着のため電解質濃度が、遠心分離によって得られた試料と大きく異なり、実質上測定が出来ないことが問題となっている。

【0046】本発明において、フィルターにて分離された初期、分離終了時の血漿又は血清と通常の遠心分離により得られた血漿又は血清中の総タンパク質濃度の差が10%以内であることが好ましく、5%以内であれば、より好ましい。血漿又は血清中の総タンパク質濃度と、通常の遠心分離で得られた血漿又は血清中の総タンパク質濃度の差が、10%を越えると、血漿又は血清タンパク質の組成が大きく変動することがあり、病状の診断に用いることが出来なくなり、好ましくない。また、分離初期と分離終了時の総タンパク質濃度の差が10%を越えると、試料を採取する時期によって、診断値が大きく異なり、上記理由により好ましくない。通常、10%以内の差であれば、臨床診断上、大きな問題はなく、5%以内の差であれば測定の誤差範囲内におさまるので好ましい。

【0047】本発明のフィルターを用いた血漿・血清分離方法では、血液の処理速度（線速）は、0.05～50cm/分程度である。線速度が、0.05cm/分より小さいと、極細繊維中を血液成分が通過する時間が長くなり、血漿又は血清分離に要する時間が長くなるほか、分離した血漿又は血清が血球中に拡散して、分離が不十分になり好ましくない。線速度が、50cm/分より大きいと、圧力損失が大きくなり、赤血球が溶血したり、透過する血漿又は血清と血球がリークする時間差が小さくなり正確に血漿又は血清を分取する事が困難になり好ましくない。この範囲においては、処理速度（線速）を大きくすると血球と血漿の移動速度の差も大きくなり、血漿の分離効率が高くなり、血漿が得られる時間も短縮できるが圧損が高く溶血の危険性も大きくなるので、0.1～25cm/分の範囲がより好ましく、0.5～10cm/分が特に好ましい。

【0048】なお、円盤状の外周部から中心部に向かって送液する場合、又は円錐状の容器を用いて、円錐の底面から頂点方向に向かって送液する場合には、場所により線速度が異なる。このような場合の線速度は、血液が極細繊維と接触してから離れるまでの平均処理線速度をいう。

【0049】本発明の血漿・血清分離フィルターを用いた血漿・血清分離での血液の通過圧力損失（すなわち、フィルターでの入口間に付与する圧力差）は、フィルターの形状や血液の処理速度に依存するため一義的には決まらないが、0.01～5kg/cm²が好ましく、0.05～3kg/cm²がより好ましく、0.1～1kg/cm²が特に好ましい。圧力損失が0.01kg/cm²より小さい場合には、血液が極細繊維集合体を通過するための負荷が小さ

いため、例えば疎水性が高い材料を使用したときに、血液を極細繊維集合体内に送ることができなかつたり、処理速度が低下し血漿・血清が得られるまでに時間がかかりすぎる上、極細繊維集合体内の血漿・血清と血球の移動速度が生じず、血漿・血清の分離が出来ないことがあり好ましくない。

【0050】圧力損失が 5 kg/cm^2 より大きい場合は、血液の送液速度が早すぎて、血漿・血清と血球の透過時間の差が短いため、血漿・血清を正確に分取する事が出来なかつたり、血球成分にダメージを与えて溶血して、臨床検査用の血漿・血清が採取出来なくなつたり、装置やフィルターに損傷が生じることがあり好ましくない。この範囲内では圧力を大きくすると得られる血漿量が多くなり、また血漿・血清が得られる時間を短縮することができるが、逆に溶血が発生する危険性も高まるので範囲としては $0.05\sim 3\text{ kg/cm}^2$ がより好ましく、 $0.1\sim 1\text{ kg/cm}^2$ が特に好ましい。

【0051】本発明における血球成分と血漿・血清成分の分離機構は、両成分の極細繊維中の移動速度の差を利用しており、従来の比重差を利用した遠心分離や、サイズの差を利用した膜分離や吸着現象とは根本的に異なる。極細繊維中の移動速度は血漿・血清成分の方が血球成分より早いため、極細繊維に血液を供給し、圧力差を生じさせると、透過液側に初めに血漿・血清成分が到達し、その後血球成分が到達するので、この時間差を利用することにより血液から血漿・血清を得ることができる。

【0052】つまり、本発明においては、極細繊維中の血漿と血球との移動速度の差が大きければ大きいほど得られる血漿の量は多くなるが、透過液側には最終的には血球が透過してくるので、ふるい分けの原理を利用した膜分離や、吸着の原理を利用した白血球分離とは概念は根本的に異なる。また、ゲルクロマトグラフィーや電気泳動等が原理的に比較的よく類似しているが、前者はゲル内の移動可能空間の差を利用しており、分子量の大きいものほど移動可能空間が少ないため早く流出する点で異なり、後者はゲル構造による立体障害の差を利用する点で一致し、本発明が圧力により分離成分を移動させるのに対して電気泳動ではクーロン力により分離成分を移動させる点異なる。

【0053】このように、本発明では遠心分離や膜分離と違って、長時間処理や大量処理には向かないが、臨床検査など、少量の血液を短時間で血漿および/または血清に分離することが要求される分野において最適な血漿および/または血清の分離方法といえる。なお、本発明において血漿を得たい場合には、極細繊維をポリビニルピロリドンでコーティングするか又は抗凝固剤入りの血液を用いることが推奨される。また、血清を得たい場合には、極細繊維をポリビニルピロリドンでコーティングしないか又は抗凝固剤を入れない血液を用いることが推

奨される。

【0054】

【実施例】以下、実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに何等限定されるものではない。

【0055】〔実施例1〕図1に示すような血漿・血清分離フィルターを作成した。すなわち、入口として容器の上面端部に直径 1.0 mm の穴、出口として底面中央部に直径 1.0 mm の穴を有し、容器内部の直径 52.0 mm 、厚さ 2.0 mm のアクリル製の円盤上容器に、メルトブロー法により得られた平均繊維直径 $1.5\text{ }\mu\text{ m}$ のポリエチレンテレフタレート極細繊維不織布（目付 50 g/m^2 ）を直径 50.0 mm の円形に切断したものを16枚積層し（ 1.6 g ）、容器の内周部表面との間に 1.0 mm の隙間を設けて充填した。充填率は 0.41 g/m^3 、平均動水半径は $0.90\text{ }\mu\text{ m}$ 、容器の血液入口部断面積は $2\text{ mm}\times 50\text{ mm}\times \pi = 314\text{ mm}^2$ であり、円相当直径は 20 mm 、血液流路長さ（入口から出口までの距離、血球分離層の長さに相当）は 25 mm （直径 50 mm の半分）であるので L/D は $25/20$ である。

【0056】図1に示す実験装置を用い、抗凝固剤としてACD液と加えヘマトクリット45%の牛血液を容器の外周部から内側へ、 0.5 Kg/cm^2 の圧力で送液した。血液は容器内を極細繊維不織布面に対して水平方向に極細繊維中を通過し、25秒後に出口から血漿が透過してきた。血漿の透過は15秒間続き、その後は透過液中に血球が混入し始めた。血球の混入のない血漿は加圧後25秒から15秒間採取でき、その総量は 0.6 mL であった。この時の採取血漿から求めた極細繊維集合体中の平均処理線速度は 6 cm/分 である。得られた血漿のヘモグロビン濃度は 3 mg/dL 以下で溶血は認められなかった。また、血漿・血清分離フィルター球分析器で測定した赤血球、白血球、血小板も全て検出限界以下であった。得られた血漿を透過初期から $100\text{ }\mu\text{ L}$ 毎に分取し、透過初期、透過終了時および全透過液平均の生化学分析値を表1に示すが、全て同一の血液を遠心分離して得られた血漿と有意差を認めなかった。また、得られた血漿中のフィブリノーゲンの定量をセルロースアセテート電気泳動法により求めたところ、遠心分離で得られた血漿中の濃度の約50%に減少していたが、完全に除かれてはいなかったが、一昼夜放置したときに、フィブリンの析出は認められなかった。

【0057】〔実施例2〕実施例1で用いたものと同じフィルターを使用した。これに抗凝固剤を加えず採血直後のヘマトクリット47%のヒト血液を、実施例1と同様の装置を用いて 0.5 Kg/cm^2 の圧力で送液した。血液は容器内を極細繊維集合体積層面に対して水平方向に極細繊維集合体内を通過し、30秒後に出口から透過液が得られた。透過液は50秒後から血球が混入し始めた。血球の混入のない透過液は加圧後30秒から20秒間採

取でき、その総量は1.1mLであった。この時の採取透過液から求めた極細繊維集合体中の平均処理線速度は5cm/分である。得られた透過液のヘモグロビン濃度は3mg/dL以下で溶血は認められなかった。また、血球分析器で測定した赤血球、白血球、血小板も全て検出限界以下であった。実施例1と同様に得られた透過液の生化学分析値を表1に示すが、全て同一の血液を凝固後遠心分離して得られた血清と有意差を認めなかった。また、得られた透過液中にフィブリノーゲンは検出されず、得られた液体は血漿でなく、血清であった。同一人からヘパリンを抗凝固剤として加えた血液を遠心分離して得られた血漿中のフィブリノーゲン濃度は220mg/dLであった。実施例1と用いた血液以外は同一の実験を行ったにも係わらず、採取できた透過液量に違いが認められたのは、赤血球の大きさがヒトとウシで違うためと考えられる。また、フィブリノーゲンが完全に除去されているのは、抗凝固剤を添加していないため、フィルターに吸着したためと考えられる。

【0058】〔実施例3〕実施例1でもちいたポリエチレンテレフタレート極細繊維不織布を0.1%ポリビニルピロリドンK-90(BSAF 社KOLLIDON90F)溶液に浸漬し、これをWET 状態のまま50KGyの γ 線照射を行った。 γ 線照射後の不織布を純水にて洗浄し未反応のポリビニルピロリドンを除去し、乾燥した。このようにして得られた表面にポリビニルピロリドンが固定化されたポリエチレンテレフタレート極細繊維不織布を実施例1と同様にモジュールケースに充填し、実施例2と同様の実験を行った。血液は容器内を不織布の積層面に対して水平方向に極細繊維中を通過し、約15秒後に出口から透過液が得られた。透過液は約25秒後から血球が混入し始めた。血球の混入のない透過液は加圧後15秒から10秒間採取でき、その総量は1.2mLであった。得られた透過液のヘモグロビン濃度は3mg/dL以下で溶血は認められなかった。また、血球分析器で測定した赤血球、白血球、血小板も全て検出限界以下であった。得られた透過液の生化学分析値を表1に示すが、採取初期、採取終了時、同一の血液を凝固後遠心分離して得られた血清と有意差を認めなかった。また、得られた血漿中のフィブリノーゲンの定量をセルロースアセテート電気泳動法により求めたところ、遠心分離で得られた血漿中の濃度の約20%に減少していたが、完全に除かれてはいなかったが、一昼夜放置したときに、フィブリンの析出は認められなかった。ポリビニルピロリドンを固定化することにより、血液との親和性が向上し、極細繊維集合体内の血液通過時の抵抗が減少し透過液が得られるまでの時間が短縮された。

【0059】〔比較例1〕ガラス繊維濾紙(平均糸径1.65 μ m)を直径50mmに切断し、実施例1で用いたフィルターケースに充填量1.6g、充填率0.41g/cm³となるよう積層して充填した。平均動水半径は

1.81 μ mである(ガラス繊維の比重2.2)。これに、実施例1と同様に、抗凝固剤としてACD液を加えヘマトクリット45%の牛血液を、0.5Kg/cm²の圧力で送液した。血液はガラス繊維の外側から中央部に向かってガラス繊維内を通過し、約30秒後に出口から血漿が透過してきた。血漿の透過は約40秒後まで続き、その後は透過液中に血球が混入し始めた。血球の混入のない血漿は加圧後30秒から10秒間採取でき、その総量は0.5mLであった。得られた血漿のヘモグロビン濃度は3mg/dL以下で溶血は認められなかった。また、血球分析器で測定した赤血球、白血球、血小板も全て検出限界以下であった。得られた血漿の生化学分析値を表1に示すが、採取初期および採取終了時、同一の血液を遠心分離して得られた血漿のうち、総タンパク質濃度は採取初期のものが他に比べて有意に低かったほか、電解質や脂質の測定値が遠心分離血漿と測定値が異なった。これは、タンパク質、電解質、脂質がガラス繊維に吸着するほか、電解質の一部がガラス繊維から血漿中に溶出するためと考えられる。また、得られた血漿中のフィブリノーゲンの定量をセルロースアセテート電気泳動法により求めたところ、遠心分離で得られた血漿中の濃度の約30%に減少していたが、完全に除かれてはいなかったが、一昼夜放置したときに、フィブリンの析出は認められなかった。

【0060】〔比較例2〕図2に示すような径24mm、有効径20mm(締め代2mm)、厚さ4mmの容器に実施例1で用いたポリエチレンテレフタレート不織布0.72g(有効充填量0.50g)を充填した。充填率は0.4g/cm³であり、このときの平均動水半径は0.92 μ mである。これに抗凝固剤としてACD液を加えヘマトクリット45%の牛血液を、0.5Kg/cm²の圧力で送液した。その結果、約10秒に出口から透過液が得られたが、この透過液には初期から赤血球が含まれ、血漿又は血清の分離は出来なかった。この原因は、血球分離層の長さであるフィルターの厚みが4mmと短く、血球と血漿又は血清の分離が充分に行われなかったためと考えられる。

【0061】〔比較例3〕実施例1と同様のフィルターケースに糸径4.0 μ mのポリエチレンテレフタレート不織布を2.4g充填した。充填率は0.6g/cm³であり、このときの平均動水半径は1.30 μ mである。これに実施例1と同様の方法で血液を送液したところ、約45秒後に出口から透過液が得られたが、この透過液には初期から赤血球が含まれ、血漿又は血清の分離は出来なかった。この原因は、繊維径が4.0 μ mと大きく、そのため、繊維間隙を赤血球が通り抜ける時の変形度が小さく、赤血球と血漿又は血清の移動速度差が生じたためと考えられる。

【0062】〔比較例4〕実施例1と同様のフィルターケースに糸径0.9 μ mのポリエチレンテレフタレート不織布を2.0g充填した。このときの平均動水半径は

0.40 μm であった。これに実施例1と同様の方法で血液を送液したところ、約120秒後に出口から透過液が得られた。透過液は約300秒まで得られその間、血球の混入は観察されなかったが、その後透過液は得られなかった。また、透過液は初期の段階から激しい溶血を起こしており、透過液中のヘモグロビン濃度は透過初期で30mg/dL、終了時では120mg/dLに達し、生化学分析に供することは出来なかった。この原因は、平均動水半径が0.40 μm と小さく、繊維間隙を通り抜ける際、赤血球が破壊されヘモグロビンが放出され、さらに血球が目詰まりを起こしたため、透過液が得られるまでの時間が長くなり、さらには透過しなくなったものと考えられる。

【0063】〔比較例5〕実施例1と同様のフィルターケースに糸径1.5 μm のポリエチレンテレフタレート不織布を0.48g充填した。充填率は0.12g/cm³であり、このときの平均動水半径は3.94 μm である。これに実施例1と同様の方法で血液を送液したところ、約15秒後に出口から透過液が得られたが、この透過液には初期から赤血球が含まれ、血漿又は血清の分離は出来なかった。この原因は、平均動水半径が3.93 μm と大きく、そのため、繊維間隙を赤血球が通り抜けるときの変形度が小さく、赤血球と血漿又は血清の移動速度差が生じなかったためと考えられる。

【0064】〔比較例6〕図3に示すような径24mm、有効径20mm（締め代2mm）、厚さ25mmの容器に実施例1で用いたポリエチレンテレフタレート不織布4.5g（有効充填量3.1g）を充填した。充填率は0.4g/cm³であり、このときの平均動水半径は0.92 μm である。また、血球分離層の長さは、25mmであり、このときのL/Dは実施例1と同様25/20である。これに抗凝固剤としてACD液を加えヘマトクリット45%の牛血

液を、0.5Kg/cm²の圧力で送液したが、フィルターの周囲と容器の間のシール性が悪く、血液が端部をチャンネリングしてしまい血漿又は血清の分離が出来なかった。このため、不織布と容器周囲の間に接着剤を充填し、チャンネリングを防ぎ、再び、血液を送液した。その結果、チャンネリングは発生せず、血液は極細繊維の積層面に対して垂直方向に通過し約120秒に出口から透過液が得られ、その後30秒間血漿を採取することができた。採取血漿量は0.3mlであった。この時の採取血漿から求めた極細繊維集合体中の平均処理線速度は1cm/分である。得られた血漿中のヘモグロビン濃度は12mg/dLであり、若干の溶血を認めたが、検査値に影響を与えるレベルではなかった。得られた血漿の生化学分析値を表1に示すが、全て同一の血液を遠心分離して得られた血漿と有意差を認めなかった。フィブリノーゲンは遠心分離で得られた血漿の約50%に減少していた。比較例6では、血漿分離は出来たものの、実施例1と同じL/Dでありながら、使用した不織布量は2倍以上であり、容器の体積も約2倍である。これは、実施例1の容器が円盤状であり、入口部の円相当直径が同一でも、容器体積を小さくできることに起因している。また、円盤状の容器を用いることで、不織布と容器のシールが可能で、比較例6のようにチャンネリングを防ぐために周囲に接着剤を充填する必要もない。さらに、比較例6では、得られた血漿量が実施例1に比べ少なかった。これは比較例6では、血液が多数枚の不織布を通過し、極細繊維が連続していないので、血液の移動距離に部分的な不均一が生じ、分離が効率的でなかったためと考えられる。

【0065】

【表1】

	実施例 1			実施例 2		
形状	円盤状			円盤状		
繊維素材	PET			PET		
糸径 [μm]	1.5			1.5		
充填量 [g]	1.6			1.6		
充填率 [g/cm]	0.41			0.41		
平均動水半径 [μm]	0.90			0.90		
入口部円相当直径(D) [mm]	20			20		
血球分離層長(L) [mm]	25			25		
L/D [-]	1.25			1.25		
血液	ウシ			ヒト		
平均処理線速度 [cm/分]	6			5		
透過開始時間 [sec]	25			30		
透過終了時間 [sec]	40			50		
血漿・血清採取量 [ml]	0.6			1.1		
透過液種類	血漿			血清		
溶血	なし			なし		
採取時期	初期	終了時	平均	初期	終了時	平均
尿素窒素 [mg/dl]	11	11	11	13	12	13
総タンパク質 [g/dl]	7.1	7.2	7.2	7.3	7.4	7.4
アルブミン [g/dl]	4.4	4.3	4.4	4.8	4.7	4.8
総コレステロール [mg/dl]	119	122	121	150	153	152
塩素 [mEq/L]	77	76	77	103	105	104
ナトリウム [mEq/L]	165	165	165	143	142	142
カリウム [mEq/L]	5.1	5.3	5.3	4.7	4.7	4.8
カルシウム [mEq/L]	7.4	7.6	7.6	8.8	9.1	9.0
備考						

【0066】

【表2】

	実施例 3			比較例 1		
形状	円盤状			円盤状		
繊維素材	PET・PVP			ガラス繊維		
糸径 [μm]	1.5			1.65		
充填量 [g]	1.6			1.6		
充填率 [g/cm]	0.41			0.41		
平均動水半径 [μm]	0.90			1.81		
入口部円相当直径(D) [mm]	20			20		
血球分離層長(L) [mm]	25			25		
L/D [-]	1.25			1.25		
血液	ヒト			ウシ		
平均処理線速度 [cm/分]	10			5		
透過開始時間 [sec]	15			30		
透過終了時間 [sec]	25			40		
血漿・血清採取量 [ml]	1.2			0.5		
透過液種類	血漿			血漿		
溶血	なし			なし		
採取時期	初期	終了時	平均	初期	終了時	平均
尿素窒素 [mg/dl]	14	13	13	10	12	11
総タンパク質 [g/dl]	7.4	7.6	7.5	4.3	6.7	6.4
アルブミン [g/dl]	4.8	4.8	4.8	2.5	3.7	3.4
総コレステロール [mg/dl]	152	149	150	90	93	92
塩素 [mEq/L]	102	103	103	87	88	88
ナトリウム [mEq/L]	143	142	143	192	190	190
カリウム [mEq/L]	4.7	4.5	4.7	3.3	4.2	3.8
カルシウム [mEq/L]	9.2	9.0	9.1	8.6	9.1	8.9
備考						

【0067】

50 【表3】

	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
形状	円柱状	円盤状	円盤状	円盤状
繊維素材	PET	PET	PET	PET
糸径 (μm)	1.5	4.0	0.9	1.5
(有効)充填量 [g]	0.5	2.4g	2.0	0.48g
充填率 [g/cm ³]	0.40	0.61	0.51	0.12
平均動水半径 (μm)	0.90	1.26	0.38	3.86
入口部円相当直径 (D) [mm]	20	20	20	20
血球分離層長 (L) [mm]	4	25	25	25
L/D	0.20	1.25	1.25	1.25
血液	ウシ	ウシ	ウシ	ウシ
平均処理線速度 [cm/分]	2.4	3.3	1.3	10
透過開始時間 [sec]	10	45	120	15
透過終了時間 [sec]	--	--	300	--
血漿・血清採取量 [ml]	採取不可	採取不可	0.3	採取不可
透過液種類			血漿	
溶血			あり	
採取時期				
尿素窒素 [mg/dl]				
総タンパク質 [g/dl]				
アルブミン [g/dl]				
総コレステロール [mg/dl]				
塩素 [mEq/L]				
ナトリウム [mEq/L]				
カリウム [mEq/L]				
カルシウム [mEq/L]				
備考	測定不可	測定不可	測定不可	測定不可

【0068】

【表 4】

	比較例 6	ブランク			
形状	円柱状				
繊維素材	PET				
糸径 (μm)	1.5				
(有効)充填量 [g]	3.1				
充填率 [g/cm ³]	0.4				
平均動水半径 (μm)	0.92				
入口部円相当直径 (D) [mm]	20				
血球分離層長 (L) [mm]	25				
L/D	1.25				
血液	ウシ			ウシ	ヒト
平均処理線速度 [cm/分]		1.3			
透過開始時間 [sec]		120			
透過終了時間 [sec]		150			
血漿・血清採取量 [ml]	採取不可	0.3			
透過液種類		血漿		血漿	血清
溶血		微			
採取時期		初期	終了時	平均	
尿素窒素 [mg/dl]		11	12	11	13
総タンパク質 [g/dl]		6.7	7.1	7.0	7.3
アルブミン [g/dl]		4.1	4.3	4.3	4.4
総コレステロール [mg/dl]		117	123	120	121
塩素 [mEq/L]		77	78	78	77
ナトリウム [mEq/L]		165	162	164	165
カリウム [mEq/L]		5.4	5.1	5.2	5.2
カルシウム [mEq/L]		7.4	7.4	7.4	7.5
備考	チャンネル発生	不純物とフィブリノーゲン混入を充填			

【 0069 】

【発明の効果】本発明は上記のような構成、説明から明らかなように、少量の血液でも、迅速に純度の高い血漿・血清を得ることが可能で、且つ、組立性・操作性も簡便ながら、安全性の高い血漿・血清分離を行うことが可能となる。すなわち、本発明の血漿・血清分離フィルターを用いれば、臨床検査等をはじめとしてその他の研究等において、血液成分を含む検液から、容易、迅速、安全に、血球成分を除くことが可能であり、引いては、細菌や細胞培養液中の細菌や細胞を除去することが可能である。このように、本発明の効果は大である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 は本発明の血漿又は血清分離フィルターの一例を示す図である。

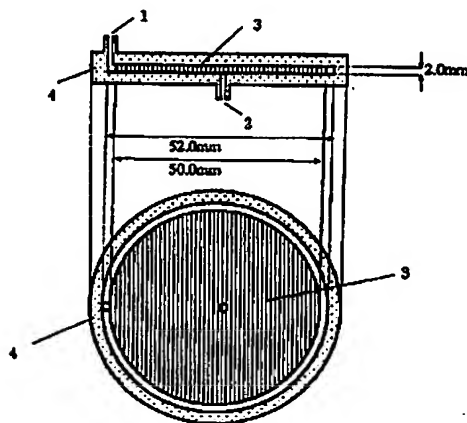
【図 2】図 2 は比較例 2 の血漿又は血清分離フィルターを示す図である。

【図 3】図 3 は比較例 6 の血漿又は血清分離フィルターを示す図である。

【符号の説明】

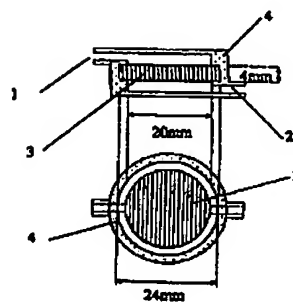
- 1 血液入口
2 透過液出口
3 極細繊維集合体
4 容器

【図 1】

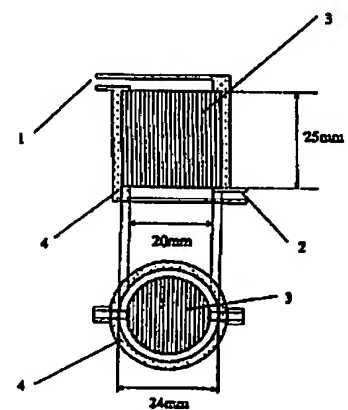


- 1 血液入口
2 透過液出口
3 極細繊維集合体
4 容器

【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(72)発明者 林 貴史

滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号 東洋紡
績株式会社総合研究所内